

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006年2月16日 (16.02.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/016548 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/465, 31/47, 31/4709, A61P 33/06 // C07D 213/82, 405/12, 409/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/014505

(22) 国際出願日: 2005年8月8日 (08.08.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-232617 2004年8月9日 (09.08.2004) JP  
PCT/JP2004/014063

2004年9月27日 (27.09.2004) JP  
特願2005-082760 2005年3月22日 (22.03.2005) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 中本 和孝 (NAKAMOTO, Kazutaka) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 松倉 正幸 (MATSKURA, Masayuki) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 田中 圭悟 (TANAKA, Keigo) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 井上 諭 (INOUE, Satoshi) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 塚田 格 (TSUKADA, Itaru) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 羽

田 融 (HANEDA, Toru) [JP/JP]; 〒3140255 茨城県神栖市砂山22番地 エーザイ株式会社 鹿島事業所内 Ibaraki (JP). 上田 教博 (UEDA, Norihiro) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 阿部 信也 (ABE, Shinya) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 相根 康司 (SAGANE, Koji) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

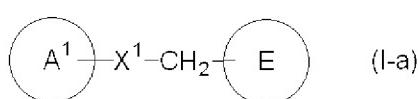
添付公開書類:

— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL ANTIMALARIA AGENT CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: ヘテロ環化合物を含有する新規な抗マラリア剤



of either.

(57) Abstract: An antimalaria agent containing a compound represented by the formula (I-a) (wherein A<sup>1</sup> means optionally substituted 3-pyridyl, optionally substituted 6-quinolyl, etc.; X<sup>1</sup> means a group represented by the formula -C(=O)-NH-, etc.; and E means furyl, thiienyl, or phenyl; provided that A<sup>1</sup> may have one to three substituents and E has one or two substituents), a salt of the compound, or a hydrate

(57) 要約: 式〔式中、A<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよい3-ピリジル基、置換基を有していてもよい6-キノリル基等を意味する; X<sup>1</sup>は、式-C(=O)-NH-で表される基等を意味する; Eは、フリル基、チエニル基またはフェニル基を意味する; ただし、A<sup>1</sup>は、置換基を1ないし3個有していてもよく、Eは、置換基を1または2個有する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗マラリア剤。

## 明 細 書

### ヘテロ環化合物を含有する新規な抗マラリア剤

#### 技術分野

[0001] 本発明は、ヘテロ環化合物を含有する新規な抗マラリア剤に関する。

#### 背景技術

[0002] マラリアは、マラリア原虫がハマダラ蚊を媒介としてヒトに感染する人類最大の寄生原虫感染症であり、年間推定感染者数は5億人、年間死者数は200万人以上にのぼるとされている(非特許文献1)。世界人口の4割はマラリア流行地に住んでいるのが現状であり、高度流行地域においては乳幼児の3人に1人がマラリアによって死亡するといわれている。

マラリア原虫を含む寄生虫では、Glycosylphosphatidylinositol(GPI)がその生育や感染に重要であること、およびマラリア原虫細胞の表面には、GPIアンカー型蛋白質が多く存在することは既に知られている。また最近、GPI中間体であるGlucosaminylphosphatidylinositolのイノシトール環のアシル化がGPIの生合成に必須であり、過剰のグルコサミンによりイノシトール環のアシル化が阻害されると、熱帯熱マラリア原虫*P. falciparum*の成熟が抑制されることが報告されている(非特許文献2)。したがって、GPIの生合成、特にイノシトール環のアシル化を選択的に阻害する化合物は、非常に有用な抗マラリア剤になり得る。

かかるメカニズムに基づく抗マラリア剤に関する先行技術として、特許文献1がある。特許文献1には、マラリア原虫のGWT1遺伝子産物の活性を阻害してGPIの生合成を阻害することにより、抗マラリア作用を有するヘテロ環化合物が記載されている。しかしながら、特許文献1に開示されている化合物は2-ベンジルピリシンを共通構造として有しており、本発明に係る化合物とは構造上明らかに異なっている。

ところで、本発明に係るヘテロ環化合物(I-a)に構造上最も近似する先行技術として、特許文献2ないし6がある。特許文献2ないし5には、ホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害作用を有する2-アリールオキシニコチンアミド誘導体が記載されており、特許文献6には、カンナビノイド受容体調節作用を有する6-(アリールアミノ)ニコチン

アミド誘導体が記載されている。しかしながら、特許文献2ないし6は、本発明に係る化合物のみならず、抗マラリア作用についても一切開示していない。

特許文献1:国際公開第2004/048567号パンフレット

特許文献2:欧州特許出願公開第1229034号明細書

特許文献3:国際公開第02/060875号パンフレット

特許文献4:国際公開第02/060896号パンフレット

特許文献5:国際公開第03/068232号パンフレット

特許文献6:国際公開第2004/029027号パンフレット

非特許文献1:Gardner, et al, Nature 2003, 419:498–511

非特許文献2:Naik, R. S. et al., J. Biol. Chem. 278:2036–2042, 2003

## 発明の開示

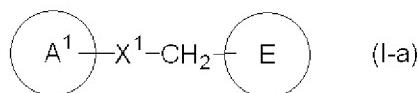
### 発明が解決しようとする課題

[0003] 本発明の目的は、マラリア原虫のGWT1阻害作用に基づく優れた抗マラリア剤を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

[0004] 本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記式(I-a)

[0005] [化1]

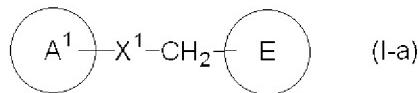


[0006] で表される、リンカー $\text{X}^1-\text{CH}_2$ を介してヘテロ環式基 $\text{A}^1$ およびヘテロ環式基またはフェニル基Eが結合していることを化学構造上の特徴とする新規なヘテロ環含有化合物を合成することに成功し、これらの化合物が優れた抗マラリア作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は

[1]式

[0007] [化2]



[0008] [式中、A<sup>1</sup>は、3-ピリジル基または6-キノリル基を意味する；  
 X<sup>1</sup>は、式-C(=Y<sup>1</sup>)-NH-で表される基を意味する；  
 Y<sup>1</sup>は、酸素原子を意味する；  
 Eは、フリル基、チエニル基またはフェニル基を意味する；  
 ただし、A<sup>1</sup>は、以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、Eは、以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する。]  
 で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗マラリア剤；

[置換基群a-1]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5～10員ヘテロ環式基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキリデンC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基、5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基、C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルチオ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルチオ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルチオ基、C<sub>6-10</sub>アリールチオ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、モノ-C<sub>2-6</sub>アルケニルアミノ基、モノ-C<sub>2</sub>アルキニルアミノ基、モノ-C<sub>3-8</sub>シクロアルキルアミノ基、モノ-C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基、モノ-C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、モノ-C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、モノ-5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>2-6</sub>アルケニル-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>2-6</sub>アルキニル-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>6-10</sub>アリール-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N-5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アル

キルカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基および式—C(=N—R<sup>a1</sup>)R<sup>a2</sup>で表される基(式中、R<sup>a1</sup>は、水酸基またはC<sub>1-6</sub> アルコキシ基を意味する;R<sup>a2</sup>は、C<sub>1-6</sub> アルキル基を意味する。);

[置換基群a-2]

$C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5~10員ヘテロ環式基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル基、5~10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルコキシ基、5~10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{2-6}$  アルケニルチオ基、 $C_{2-6}$  アルキニルチオ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキルチオ基、 $C_{6-10}$  アリールチオ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルチオ基、5~10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、モノ— $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ— $C_{2-6}$  アルケニルアミノ基、モノ— $C_{2-6}$  アルキニルアミノ基、モノ— $C_{3-8}$  シクロアルキルアミノ基、モノ— $C_{6-10}$  アリールアミノ基、モノ— $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ— $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ— $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N— $C_{2-6}$  アルケニル—N— $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N— $C_{2-6}$  アルキニル—N— $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N— $C_{3-8}$  シクロアルキル—N— $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N— $C_{6-10}$  アリール—N— $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N— $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキル—N— $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、N— $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル—N— $C_{1-6}$  アルキルアミノ基およびN—5~10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキル—N— $C_{1-6}$  アルキルアミノ基;

ただし、置換基群a-2に記載の各基は、以下の置換基群bから選ばれる置換基を1ないし3個有する;

[置換基群b]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5~10員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、5~10員ヘテロ環オ

キシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、アミノ基を1個有していてもよいモノ-C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基、アミノ基を1個有していてもよいN-C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基およびC<sub>1-6</sub>アルキル基

[2]A<sup>1</sup>が、3-ピリジル基(ただし、A<sup>1</sup>は、以下の置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)である[1]記載の抗マラリア剤；

#### [置換基群c-1]

ハロゲン原子、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5~10員ヘテロ環式基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基、5~10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、5~10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、モノ-C<sub>2-6</sub>アルケニルアミノ基、モノ-C<sub>2-6</sub>アルキニルアミノ基、モノ-C<sub>3-8</sub>シクロアルキルアミノ基、モノ-C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基、モノ-C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、モノ-C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、モノ-C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基および式-C(=N-OH)R<sup>a2</sup>で表される基(式中、R<sup>a2</sup>は、前記定義と同意義を意味する。)；

#### [置換基群c-2]

C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5~10員ヘテロ環式基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基、5~10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、5~10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、モノ-C<sub>2-6</sub>アルケニルアミノ基、モノ-C<sub>2-6</sub>アルキニルアミノ基、モノ-C<sub>3-8</sub>シクロアルキルアミノ基、モノ-C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基、モノ-C<sub>3</sub>

$-_8$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルアミノ基  
およびモノ-5~10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基；

ただし、置換基群c-2に記載の各基は、以下の置換基群dから選ばれる置換基を1ないし3個有する；

[置換基群d]

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、アミノ基を1個有してもよいモノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基およびアミノ基を1個有してもよいN- $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基

[3]A<sup>1</sup>が、3-ピリジル基(ただし、A<sup>1</sup>は、以下の置換基群c'-1およびc'-2から選ばれる置換基を1ないし3個有してもよい。)である[1]記載の抗マラリア剤；

[置換基群c'-1]

ハロゲン原子、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$  アルケニルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$  アルキニルアミノ基および $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基；

[置換基群c'-2]

$C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$  アルケニルアミノ基およびモノ- $C_{2-6}$  アルキニルアミノ基；

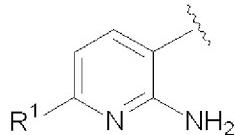
ただし、置換基群c'-2に記載の各基は、以下の置換基群d'から選ばれる置換基を1ないし3個有する；

[置換基群d']

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基および $C_{1-6}$  アルコキシ基

[4]A<sup>1</sup>が、式

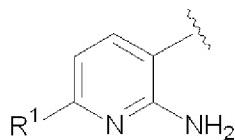
[0009] [化3]



[0010] (式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、前記置換基群c-1から選ばれる置換基または前記置換基群c-2から選ばれる置換基を意味する。)で表される基である[1]記載の抗マラリア剤;

[5]A<sup>1</sup>が、式

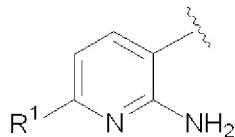
[0011] [化4]



(式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、前記置換基群c'-1から選ばれる置換基または前記置換基群c'-2から選ばれる置換基を意味する。)で表される基である[1]記載の抗マラリア剤;

[6]A<sup>1</sup>が、式

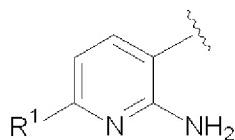
[0012] [化5]



[0013] (式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基を1個有していてよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基を1個有していてよいモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基またはC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基を意味する。)で表される基である[1]記載の抗マラリア剤;

[7]A<sup>1</sup>が、式

[0014] [化6]

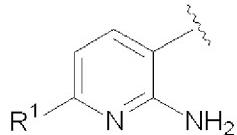


[0015] (式中、R<sup>1</sup>は、ハロゲン原子を1個有するC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)で表される基

である[1]記載の抗マラリア剤；

[8]A<sup>1</sup>が、式

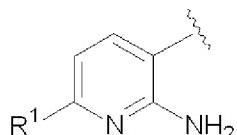
[0016] [化7]



[0017] (式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、アミノ基、メキシメチル基、エテニル基、エトキシエチルアミノ基またはメチルカルボニル基を意味する。)で表される基である[1]記載の抗マラリア剤；

[9]A<sup>1</sup>が、式

[0018] [化8]



[0019] (式中、R<sup>1</sup>は、フルオロエチル基を意味する。)で表される基である[1]記載の抗マラリア剤；

[10]A<sup>1</sup>が、6-キノリル基(ただし、A<sup>1</sup>は、以下の置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)である[1]記載の抗マラリア剤；

[置換基群c-1]

ハロゲン原子、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5~10員ヘテロ環式基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基、5~10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、5~10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、モノ-C<sub>2-6</sub>アルケニルアミノ基、モノ-C<sub>2-6</sub>アルキニルアミノ基、モノ-C<sub>2-6</sub>アルキニルアミノ基、モノ-C<sub>3-8</sub>シクロアルキルアミノ基、モノ-C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基、モノ-C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、モノ-C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、モノ-5~10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基および式-C(=N-OH)R<sup>a2</sup>で表される基(式中、R<sup>a2</sup>は、前記定

義と同意義を意味する。);

[置換基群c-2]

$C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5~10員ヘテロ環式基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{1-6}$  アルキル基、5~10員ヘテロ環基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、5~10員ヘテロ環基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$  アルケニルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$  アルキニルアミノ基、モノ- $C_{3-8}$  シクロアルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基、モノ- $C_{3-8}$  シクロアルキルアミノ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、およびモノ-5~10員ヘテロ環基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基;

ただし、置換基群c-2に記載の各基は、以下の置換基群dから選ばれる置換基を1ないし3個有する；

[置換基群d]

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、アミノ基を1個有してもよいモノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基およびアミノ基を1個有してもよい $N-C_{6-10}$  アリール基、 $C_{1-6}$  アルキル-N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基

[11]A<sup>1</sup>が、6-キノリル基(ただし、A<sup>1</sup>は、以下の置換基群c'-1およびc'-2から選ばれる置換基を1ないし3個有してもよい。)である[1]記載の抗マラリア剤。

[置換基群c'-1]

ハロゲン原子、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$  アルケニルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$  アルキニルアミノ基および $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基；

[置換基群c'-2]

$C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ-

$-C_{2-6}$  アルケニルアミノ基およびモノ $-C_{2-6}$  アルキニルアミノ基;

ただし、置換基群c'-2に記載の各基は、以下の置換基群d'から選ばれる置換基を1ないし3個有する；

[置換基群d']

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基および $C_{1-6}$  アルコキシ基

[12]A<sup>1</sup>が、6-キノリル基である[1]記載の抗マラリア剤；

[13]Eが、フリル基、チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、以下の置換基群e-1およびe-2から選ばれる置換基を1または2個有する。)である[1]～[12]いずれか1項記載の抗マラリア剤；

[置換基群e-1]

ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキリデン $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルコキシ基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリールチオ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルチオ基、モノ $-C_{6-10}$  アリールアミノ基、モノ $-C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $N-C_{6-10}$  アリール-N $-C_{1-6}$  アルキルアミノ基および $N-C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル-N $-C_{1-6}$  アルキルアミノ基；

[置換基群e-2]

$C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルコキシ基、5～10員ヘテロ環 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリールチオ基、 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルチオ基、モノ $-C_{6-10}$  アリールアミノ基、モノ $-C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $N-C_{6-10}$  アリール-N $-C_{1-6}$  アルキルアミノ基および $N$

$-C_{6-10}$  アリール  $C_{1-6}$  アルキル - N -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基;

ただし、置換基群e-2に記載の各基は、以下の置換基群fから選ばれる置換基を1ないし3個有する；

[置換基群f]

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、5~10員ヘテロ環オキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、モノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基および $C_{1-6}$  アルキル基

[14]Eが、フリル基、チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、以下の置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。)である[1]~[12]いずれか1項記載の抗マラリア剤；

[置換基群g-1]

$C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル基、フェニル  $C_{1-6}$  アルキル基、フリル  $C_{1-6}$  アルキル基、チエニル  $C_{1-6}$  アルキル基、ベンゾフリル  $C_{1-6}$  アルキル基、ベンゾチエニル  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、フェノキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルコキシ基、フェニル  $C_{1-6}$  アルコキシ基、フリル  $C_{1-6}$  アルコキシ基、チエニル  $C_{1-6}$  アルコキシ基およびピリジル  $C_{1-6}$  アルコキシ基；

[置換基群g-2]

$C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル基、フェニル  $C_{1-6}$  アルキル基、フリル  $C_{1-6}$  アルキル基、チエニル  $C_{1-6}$  アルキル基、ベンゾフリル  $C_{1-6}$  アルキル基、ベンゾチエニル  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、フェノキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルコキシ基、フェニル  $C_{1-6}$  アルコキシ基、フリル  $C_{1-6}$  アルコキシ基、チエニル  $C_{1-6}$  アルコキシ基およびピリジル  $C_{1-6}$  アルコキシ基；

ただし、置換基群g-2に記載の各基は、以下の置換基群hから選ばれる置換基を1ないし3個有する；

[置換基群h]

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基および $C_{1-6}$  アルキル基

[15]Eが、フリル基、チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_1$ <sub>-6</sub>アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を1個有する。)である[1]～[12]いずれか1項記載の抗マラリア剤;

[16]Eが、2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、前記置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。)である[1]～[12]いずれか1項記載の抗マラリア剤;

[17]Eが、2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、ハロゲン原子もしくは $C_{1-6}$ アルキル基を1個有していてもよいフェニル $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン原子もしくは $C_{1-6}$ アルキル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)である[1]～[12]いずれか1項記載の抗マラリア剤;

[18]Eが、2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を1個有する。)である[1]～[12]いずれか1項記載の抗マラリア剤;

[19]Eが、2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、フッ素原子、塩素原子もしくはメチル基を1個有していてもよいベンジル基またはフッ素原子、塩素原子もしくはメチル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)である[1]～[12]いずれか1項記載の抗マラリア剤;

[20]Eが、2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、n-ブトキシメチル基またはn-ブトキシ基を1個有する。)である[1]～[12]いずれか1項記載の抗マラリア剤;

[21]Eが、2-フリル基または2-チエニル基(ただし、Eは、ハロゲン原子もしくは $C_{1-6}$ アルキル基を1個有していてもよいフェニル $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン原子もしくは $C_{1-6}$ アルキル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)である[1]～[12]いずれか1項記載の抗マラリア剤;

[22]Eが、2-フリル基または2-チエニル基(ただし、Eは、フッ素原子、塩素原子もしくはメチル基を1個有していてもよいベンジル基またはフッ素原子、塩素原子もしくはメチル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)である[1]～[12]いずれか1項記載の抗マラリア剤;

[23] Eが、フェニル基(ただし、Eは、n-ブトキシメチル基またはn-ブトキシ基を1個有する。)である[1]～[12]いずれか1項記載の抗マラリア剤;

[24] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、マラリアを治療する方法および

[25] 抗マラリア剤の製造のための[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用

を提供する。

[0020] 以下に、本明細書において記載する記号、用語等の定義、本発明の実施の形態等を示して、本発明を詳細に説明する。

[0021] 本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が单一であっても結晶形混合物であってもよい。そして、本発明に係る化合物には無水物と水和物が包含される。

[0022] また、本発明に係る化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて生じる化合物(いわゆる代謝物)、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて本発明に係る化合物を生成する化合物(いわゆるプロドラッグ)も本発明の特許請求の範囲に包含される。

[0023] 本明細書において使用する「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数1～6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、sec-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-

ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等である。

[0024] 本明細書において使用する「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」とは、二重結合を1~2個含んでいてもよい炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、ペンテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、ヘキセニル基、ヘキサンジエニル基等が挙げられ、好ましくはエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基等である。

[0025] 本明細書において使用する「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」とは、三重結合を1~2個含んでいてもよい炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘキサンジイニル基等が挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基等である。

[0026] 本明細書において使用する「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」とは、炭素数3~8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等である。

[0027] 本明細書において使用する「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」

の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基等が挙げられ、好ましくはメキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等である。

- [0028] 本明細書において使用する「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、sec-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、n-ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルチオ基、1-エチル-1-メチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基等が挙げられ、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基等である。

- [0029] 本明細書において使用する「 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$  アルキル基」の末端にカルボニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。
- [0030] 本明細書において使用する「 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$  アルコキシ基」の末端にカルボニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基等が挙げられる。
- [0031] 本明細書において使用する「 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$  アルキル基」の末端にスルホニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。
- [0032] 本明細書において使用する「 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基」とは、前記定義「 $C_{2-6}$  アルケニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エテニルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、ペンテニルオキシ基、3-メチル-2-ブテニルオキシ基、ヘキセニルオキシ基、ヘキサンジエニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはエテニルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-ブテニルオキシ基等である。
- [0033] 本明細書において使用する「 $C_{2-6}$  アルケニルチオ基」とは、前記定義「 $C_{2-6}$  アルケニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エテニルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、2-メチル-1-プロペニルチオ基、ペンテニルチオ基、3-メチル-2-ブテニルチオ基、ヘキセニルチオ基、ヘキサンジエニルチオ基等が挙げられ、好ましくはエテニルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基

、2-メチル-1-プロペニルチオ基、3-メチル-2-ブテニルチオ基等である。

- [0034] 本明細書において使用する「 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ基」とは、前記定義「 $C_{2-6}$  アルキニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基、ヘキサンジイニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはエチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基等である。
- [0035] 本明細書において使用する「 $C_{2-6}$  アルキニルチオ基」とは、前記定義「 $C_{2-6}$  アルキニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、1-ブチニルチオ基、2-ブチニルチオ基、3-ブチニルチオ基、ペンチニルチオ基、ヘキシニルチオ基、ヘキサンジイニルチオ基等が挙げられ、好ましくはエチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、1-ブチニルチオ基、2-ブチニルチオ基、3-ブチニルチオ基等である。
- [0036] 本明細書において使用する「 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基」とは、前記定義「 $C_{3-8}$  シクロアルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基等が挙げられ、好ましくはシクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等である。
- [0037] 本明細書において使用する「 $C_{3-8}$  シクロアルキルチオ基」とは、前記定義「 $C_{3-8}$  シクロアルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオ基、シクロオクチルチオ基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基等である。
- [0038] 本明細書中において使用する「 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキル基」とは、前記定

義「 $C_{1-6}$  アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 $C_{3-8}$  シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシリメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシリエチル基等が挙げられる。

- [0039] 本明細書中において使用する「 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルコキシ基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$  アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「 $C_{3-8}$  シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメトキシ基、シクロブチルメトキシ基、シクロペンチルメトキシ基、シクロヘキシリメトキシ基、シクロプロピルエトキシ基、シクロブチルエトキシ基、シクロペンチルエトキシ基、シクロヘキシリエトキシ基等が挙げられる。
- [0040] 本明細書中において使用する「 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキルチオ基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$  アルキルチオ基」中の任意の水素原子を、前記定義「 $C_{3-8}$  シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチルチオ基、シクロブチルメチルチオ基、シクロペンチルメチルチオ基、シクロヘキシリメチルチオ基、シクロプロピルエチルチオ基、シクロブチルエチルチオ基、シクロペンチルエチルチオ基、シクロヘキシリエチルチオ基、シクロヘキシリエチルチオ基等が挙げられる。
- [0041] 本明細書中において使用する「 $C_{3-8}$  シクロアルキリデン $C_{1-6}$  アルキル基」とは、炭素数が3ないし8個の環状の飽和脂肪族炭化水素の任意の炭素原子と、前記定義「 $C_{1-6}$  アルキル基」が二重結合を介して結合した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピリデンメチル基、シクロブチリデンメチル基、シクロペンチリデンメチル基、シクロヘキシリデンメチル基、シクロプロピリデンエチル基、シクロブチリデンエチル基、シクロペンチリデンエチル基、シクロヘキシリデンエチル基等が挙げられる。
- [0042] 本明細書において使用する「 $C_{6-10}$  アリール基」とは、炭素数6～10の芳香族の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等である。
- [0043] 本明細書において使用する「 $C_{6-10}$  アリールオキシ基」とは、前記定義の「 $C_{6-10}$  アリ

ール基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基、インデニルオキシ基、アズレニルオキシ基、ヘプタレニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはフェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基等である。

- [0044] 本明細書において使用する「 $C_{6-10}$ アリールチオ基」とは、前記定義の「 $C_{6-10}$ アリール基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、フェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基、インデニルチオ基、アズレニルチオ基、ヘプタレニルチオ基等が挙げられ、好ましくはフェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基等である。
- [0045] 本明細書中において使用する「 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基」とは、前記定義「 $C_1$ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 $C_{6-10}$ アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、フェネチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、3-フェニル-1-プロピル基等が挙げられる。
- [0046] 本明細書中において使用する「フェニル $C_{1-6}$ アルキル基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子をフェニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基等が挙げられる。
- [0047] 本明細書中において使用する「 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルコキシ基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「 $C_{6-10}$ アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルオキシ基、1-ナフチルメトキシ基、2-ナフチルメトキシ基、フェネチルオキシ基、1-ナフチルエトキシ基、2-ナフチルエトキシ基、3-フェニル-1-プロポキシ基等が挙げられる。
- [0048] 本明細書中において使用する「フェニル $C_{1-6}$ アルコキシ基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」中の任意の水素原子をフェニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニル-1-プロポキシ基等が挙げられる。
- [0049] 本明細書中において使用する「 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキルチオ基」とは、前記定義「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」中の任意の水素原子を、前記定義「 $C_{6-10}$ アリール基」で

置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルチオ基、フェネチルチオ基、3-フェニル-1-プロピルチオ基等が挙げられる。

- [0050] 本明細書中において使用する「モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、n-ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、sec-ペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、1, 1-ジメチルプロピルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピルアミノ基、n-ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基、1-メチルペンチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基、1, 2-ジメチルブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルアミノ基、1, 3-ジメチルブチルアミノ基、2, 3-ジメチルブチルアミノ基、3, 3-ジメチルブチルアミノ基、1-エチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルアミノ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルアミノ基、1-エチル-1-メチルプロピルアミノ基、1-エチル-2-メチルプロピルアミノ基等が挙げられ、好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等である。
- [0051] 本明細書中において使用する「モノ- $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「 $C_{2-6}$ アルケニル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、エテニルアミノ基、1-プロペニルアミノ基、2-プロペニルアミノ基、1-ブテニルアミノ基、2-ブテニルアミノ基、3-ブテニルアミノ基、2-メチル-1-プロペニルアミノ基、ペントニルアミノ基、3-メチル-2-ブテニルアミノ基、ヘキセニルアミノ基、ヘキサンジエニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはエテニルアミノ基、1-プロペニルアミノ基、2-プロペニルアミノ基、1-ブテニルアミノ基、2-ブテニルアミノ基、3-ブテニルアミノ基、2-メチル-1-プロペニルアミノ基、3-メチル-2-ブテニルアミノ基等である。
- [0052] 本明細書中において使用する「モノ- $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基」とは、アミノ基中の1

個の水素原子を、前記定義「C<sub>2-6</sub> アルキニル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、エチニルアミノ基、1-プロピニルアミノ基、2-プロピニルアミノ基、1-ブチニルアミノ基、2-ブチニルアミノ基、3-ブチニルアミノ基、ペンチニルアミノ基、ヘキシニルアミノ基、ヘキサンジニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはエチニルアミノ基、1-プロピニルアミノ基、2-プロピニルアミノ基、1-ブチニルアミノ基、2-ブチニルアミノ基、3-ブチニルアミノ基等である。

- [0053] 本明細書中において使用する「モノ-C<sub>3-8</sub> シクロアルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、シクロヘプチルアミノ基、シクロオクチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基等である。
- [0054] 本明細書中において使用する「モノ-C<sub>6-10</sub> アリールアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C<sub>6-10</sub> アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フェニルアミノ基、1-ナフチルアミノ基、2-ナフチルアミノ基、インデニルアミノ基、アズレニルアミノ基、ヘプタレンルアミノ基等が挙げられ、好ましくはフェニルアミノ基、1-ナフチルアミノ基、2-ナフチルアミノ基等である。
- [0055] 本明細書中において使用する「モノ-C<sub>3-8</sub> シクロアルキルC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C<sub>3-8</sub> シクロアルキルC<sub>1-6</sub> アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチルアミノ基、シクロブチルメチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノ基、シクロプロピルエチルアミノ基、シクロブチルエチルアミノ基、シクロペンチルエチルアミノ基、シクロヘキシルエチルアミノ基等が挙げられる。
- [0056] 本明細書中において使用する「モノ-C<sub>6-10</sub> アリールC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C<sub>6-10</sub> アリールC<sub>1-6</sub> アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルアミノ基、1-ナフチルメチルアミノ基、2-ナフチルメチルアミノ基、フェネチルアミノ基、1-ナフチルエチルアミノ基、2-ナフチルエチルアミノ基等が挙げられる。

[0057] 本明細書中において使用する「ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジ-n-プロピルアミノ基、N, N-ジ-イソプロピルアミノ基、N, N-ジ-n-ブチルアミノ基、N, N-ジ-イソブチルアミノ基、N, N-ジ-sec-ブチルアミノ基、N, N-ジ-tert-ブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-n-ブロピル-N-メチルアミノ基、N-イソブロピル-N-メチルアミノ基、N-n-ブチル-N-メチルアミノ基、N-イソブチル-N-メチルアミノ基、N-sec-ブチル-N-メチルアミノ基、N-tert-ブチル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基等である。

[0058] 本明細書中において使用する「N- $C_{2-6}$ アルケニル-N- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中的一方の水素原子を、前記定義「 $C_{2-6}$ アルケニル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-エテニル-N-メチルアミノ基、N-1-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-2-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-1-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-2-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-3-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-2-メチル-1-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-ペンテニル-N-メチルアミノ基、N-3-メチル-2-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-ヘキセニル-N-メチルアミノ基、N-ヘキサンジエニル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN-エテニル-N-メチルアミノ基、N-1-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-2-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-1-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-2-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-3-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-2-メチル-1-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-3-メチル-2-ブテニル-N-メチルアミノ基等である。

[0059] 本明細書中において使用する「N- $C_{2-6}$ アルキニル-N- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中的一方の水素原子を、前記定義「 $C_{2-6}$ アルキニル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には

例えば、N-エチニル-N-メチルアミノ基、N-1-プロピニル-N-メチルアミノ基、N-2-プロピニル-N-メチルアミノ基、N-1-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-2-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-3-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-ペンチニル-N-メチルアミノ基、N-ヘキシニル-N-メチルアミノ基、N-ヘキサンジイニル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN-エチニル-N-メチルアミノ基、N-1-プロピニル-N-メチルアミノ基、N-2-プロピニル-N-メチルアミノ基、N-1-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-2-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-3-ブチニル-N-メチルアミノ基等である。

- [0060] 本明細書中において使用する「N-C<sub>3-8</sub> シクロアルキル-N-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-シクロプロピル-N-メチルアミノ基、N-シクロブチル-N-メチルアミノ基、N-シクロペンチル-N-メチルアミノ基、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ基、N-シクロヘプチル-N-メチルアミノ基、N-シクロオクチル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN-シクロプロピル-N-メチルアミノ基、N-シクロブチル-N-メチルアミノ基、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ基等である。
- [0061] 本明細書中において使用する「N-C<sub>6-10</sub> アリール-N-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C<sub>6-10</sub> アリール基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-1-ナフチル-N-メチルアミノ基、N-2-ナフチル-N-メチルアミノ基、N-インデニル-N-メチルアミノ基、N-アズレン-N-メチルアミノ基、N-ヘプタレニル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN-フェニル-N-メチルアミノ基、N-1-ナフチル-N-メチルアミノ基、N-2-ナフチル-N-メチルアミノ基等である。
- [0062] 本明細書中において使用する「N-C<sub>3-8</sub> シクロアルキルC<sub>1-6</sub> アルキル-N-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C<sub>3-8</sub> シクロアルキルC<sub>1-6</sub> アルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」で

置換した基を意味し、具体的には例えば、N—シクロプロピルメチル—N—メチルアミノ基、N—シクロブチルメチル—N—メチルアミノ基、N—シクロペンチルメチル—N—メチルアミノ基、N—シクロヘキシリルメチル—N—メチルアミノ基、N—シクロプロピルエチル—N—アミノ基、N—シクロブチルエチル—N—メチルアミノ基、N—シクロペンチルエチル—N—メチルアミノ基、N—シクロヘキシリルエチル—N—メチルアミノ基等が挙げられる。

- [0063] 本明細書中において使用する「 $N-C_{6-10}$  アリール  $C_{1-6}$  アルキル— $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「 $C_{6-10}$  アリール  $C_{1-6}$  アルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「 $C_{1-6}$  アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N—ベンジル—N—メチルアミノ基、N—1—ナフチルメチル—N—メチルアミノ基、N—2—ナフチルメチル—N—メチルアミノ基、N—1—ナフチルエチル—N—メチルアミノ基、N—2—ナフチルエチル—N—メチルアミノ基等が挙げられる。
- [0064] 本明細書において使用する「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し、好ましくはフッ素原子、塩素原子または臭素原子である。
- [0065] 本明細書において使用する「ヘテロ原子」とは、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味する。
- [0066] 本明細書において使用する「5～10員ヘテロ環式基」とは、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族または非芳香族の環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。芳香族の「5～10員ヘテロ環式基」として、具体的には例えば、フリル基(例えば2—フリル基、3—フリル基等)、チエニル基(例えば2—チエニル基、3—チエニル基等)、ピロリル基(例えば1—ピロリル基、2—ピロリル基、3—ピロリル基等)、ピリジル基(例えば2—ピリジル基、3—ピリジル基、4—ピリジル基等)、ピラジニル基、ピリダジニル基(例えば3—ピリダジニル基、4—ピリダジニル基等)、ピリミジニル基(例えば2—ピリミジニル基、4—ピリミジニル基、5—ピリミジニル基等)、トリアゾリル基(例えば1, 2, 3—トリアゾリル基、1, 2, 4—トリアゾリル基等)、テトラゾリル基(例

えば1H-テトラゾリル基、2H-テトラゾリル基等)、チアゾリル基(例えば2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基等)、ピラゾリル基(例えば3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基等)、オキサゾリル基(例えば2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基等)、イソオキサゾリル基(例えば3-イソオキサゾリル基、4-イソオキサゾリル基、5-イソオキサゾリル基等)、イソチアゾリル基(例えば3-イソチアゾリル基、4-イソチアゾリル基、5-イソチアゾリル基等)、キノリル基(例えば5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基等)、イソキノリル基(例えば5-イソキノリル基、6-イソキノリル基、7-イソキノリル基、8-イソキノリル基等)、ナフチリジニル基(例えば[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、[1, 5]ナフチリジン-3-イル基、[1, 8]ナフチリジン-2-イル基、[1, 8]ナフチリジン-3-イル基等)、キノキサリニル基(例えば5-キノキサリニル基、6-キノキサリニル基、7-キノキサリニル基、8-キノキサリニル基等)、シンノリニル基(例えば5-シンノリニル基、6-シンノリニル基、7-シンノリニル基、8-シンノリニル基等)、キナゾリニル基(例えば4-キナゾリニル基、5-キナゾリニル基、6-キナゾリニル基、7-キナゾリニル基、8-キナゾリニル基等)、イミダゾピリジル基(例えばイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基等)、ベンゾチアゾリル基(例えばベンゾチアゾール-4-イル基、ベンゾチアゾール-5-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ベンゾチアゾール-7-イル基等)、ベンゾオキサゾリル基(例えばベンゾオキサゾール-4-イル基、ベンゾオキサゾール-5-イル基、ベンゾオキサゾール-6-イル基、ベンゾオキサゾール-7-イル基等)、ベンゾイミダゾリル基(例えばベンゾイミダゾール-4-イル基、ベンゾイミダゾール-5-イル基、ベンゾイミダゾール-6-イル基、ベンゾイミダゾール-7-イル基等)、インドール基(例えばインドール-4-イル基、インドール-5-イル基、インドール-6-イル基、インドール-7-イル基等)、ピロロピリジル基(例えば1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基等)、チエノピリジル基(例えばチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基等)、フロピリジル基(例えばフロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、フロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基等)、2, 3-ジヒドロー1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ベンゾチアジアゾリル基(例えばベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール-5-イル基等)、ベン

ゾオキサジアゾリル基(例えばベンゾ[1, 2, 5]オキサジアゾール-5-イル基等)、ピリドピリミジニル基(例えばピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル基等)、ベンゾフリル基(例えばベンゾフラン-4-イル基、ベンゾフラン-5-イル基、ベンゾフラン-6-イル基、ベンゾフラン-7-イル基等)、ベンゾチエニル基(例えばベンゾチオフェン-4-イル基、ベンゾチオフェン-5-イル基、ベンゾチオフェン-6-イル基、ベンゾチオフェン-7-イル基等)、ベンゾ[1, 3]ジオキソール基(例えばベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル基等)等が挙げられる。非芳香族の「5~10員ヘテロ環式基」として、具体的には例えば、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ホモピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、テトラヒドロフルル基、テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。

[0067] 本明細書において使用する「少なくとも1つの窒素原子を含む5~10員ヘテロ環式基」は、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有し、かつ少なくとも1つの窒素原子を含有する芳香族または非芳香族の環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。具体的には例えばピロリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ピリドピリミジニル基等が挙げられる。

[0068] 本明細書において使用する「5~10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5~10員ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、ピリジルメチル基、トリアゾリルメチル基、テトラゾリルメチル基、チアゾリルメチル基、ピラゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、ピロリルエチル

基、ピリジルエチル基、トリアゾリルエチル基、テトラゾリルエチル基、チアゾリルエチル基、ピラゾリルエチル基、オキサゾリルエチル基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールエチル基、テトラヒドロフリルエチル基等が挙げられる。

- [0069] 本明細書において使用する「フリルC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子をフリル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチル基、フリルエチル基等が挙げられる。
- [0070] 本明細書において使用する「チエニルC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子をチエニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、チエニルメチル基、チエニルエチル基等が挙げられる。
- [0071] 本明細書において使用する「ベンゾフリルC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子をベンゾフリル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンゾフリルメチル基、ベンゾフリルエチル基等が挙げられる。
- [0072] 本明細書において使用する「ベンゾチエニルC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子をベンゾチエニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンゾチエニルメチル基、ベンゾチエニルエチル基等が挙げられる。
- [0073] 本明細書において使用する「5～10員ヘテロ環オキシ基」とは、前記定義の「5～10員ヘテロ環式基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、フリルオキシ基、チエニルオキシ基、ピロリルオキシ基、ピリジルオキシ基、トリアゾリルオキシ基、テトラゾリルオキシ基、チアゾリルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、オキサゾリルオキシ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ基等が挙げられる。
- [0074] 本明細書において使用する「5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメトキシ基、チエニルメトキシ基、ピロリルメトキシ基、ピリジルメトキシ基、トリアゾリルメトキシ基、テトラゾリルメトキシ基、チアゾリルメトキシ基、ピラゾリルメトキシ基、オキサゾリルメトキシ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールメトキシ基、テトラヒドロフリルメトキシ基、フリルエトキシ基、チエニルエトキシ基、

ピロリルエトキシ基、ピリジルエトキシ基、トリアゾリルエトキシ基、テトラゾリルエトキシ基、チアゾリルエトキシ基、ピラゾリルエトキシ基、オキサゾリルエトキシ基、ベンゾ[1,3]ジオキソールエトキシ基、テトラヒドロフリルエトキシ基等が挙げられる。

- [0075] 本明細書において使用する「フリルC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」中の任意の水素原子をフリル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメトキシ基、フリルエトキシ基等が挙げられる。
- [0076] 本明細書において使用する「チエニルC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」中の任意の水素原子をチエニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、チエニルメトキシ基、チエニルエトキシ基等が挙げられる。
- [0077] 本明細書において使用する「ピリジルC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」中の任意の水素原子をピリジル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ピリジルメトキシ基、ピリジルエトキシ基等が挙げられる。
- [0078] 本明細書において使用する「5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチルチオ基、チエニルメチルチオ基、ピロリルメチルチオ基、ピリジルメチルチオ基、トリアゾリルメチルチオ基、テトラゾリルメチルチオ基、チアゾリルメチルチオ基、ピラゾリルメチルチオ基、オキサゾリルメチルチオ基、ベンゾ[1,3]ジオキソールメチルチオ基、テトラヒドロフリルメチルチオ基、フリルエチルチオ基、チエニルエチルチオ基、ピロリルエチルチオ基、ピリジルエチルチオ基、トリアゾリルエチルチオ基、テトラゾリルエチルチオ基、チアゾリルエチルチオ基、ピラゾリルエチルチオ基、オキサゾリルエチルチオ基、ベンゾ[1,3]ジオキソールエチルチオ基、テトラヒドロフリルエチルチオ基等が挙げられる。
- [0079] 本明細書中において使用する「モノ-5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチルアミノ基、チエニルメチルアミノ基、ピロリルメチルアミノ基、ピリジルメチルアミノ基、トリアゾリルメチルアミノ基、テトラゾリルメチルアミノ基、チアゾリルメチルアミノ基、ピラゾリルメチルアミノ基、オキサゾリルメチルアミノ基、テトラヒドロフリルメチルアミノ基、フリルエチルアミノ基、チエニ

ルエチルアミノ基、ピロリルエチルアミノ基、ピリジルエチルアミノ基、トリアゾリルエチルアミノ基、テトラゾリルエチルアミノ基、チアゾリルエチルアミノ基、ピラゾリルエチルアミノ基、オキサゾリルエチルアミノ基、テトラヒドロフルルエチルアミノ基、トリアゾリル-1-プロピルアミノ基等が挙げられる。

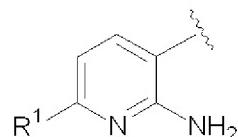
- [0080] 本明細書中において使用する「N-5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-フリルメチル-N-メチルアミノ基、N-チエニルメチル-N-メチルアミノ基、N-ピロリルメチル-N-メチルアミノ基、N-ピリジルメチル-N-メチルアミノ基、N-トリアゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-テトラゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-チアゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-ピラゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-オキサゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-テトラヒドロフルルメチル-N-メチルアミノ基、N-フリルエチル-N-メチルアミノ基、N-チエニルエチル-N-メチルアミノ基、N-ピロリルエチル-N-メチルアミノ基、N-ピリジルエチル-N-メチルアミノ基、N-トリアゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-テトラゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-チアゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-ピラゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-オキサゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-テトラヒドロフルルエチル-N-メチルアミノ基等が挙げられる。
- [0081] 本明細書において使用する「置換基を有してもよい」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1ないし複数個の置換基を有してもよいことを意味する。
- [0082] 本明細書において使用する「置換基を有する」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1ないし複数個の置換基を有することを意味する。
- [0083] 本明細書において使用する「A<sup>1</sup>」は、3-ピリジル基または6-キノリル基(ただし、上記各基は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)を意味する。
- [0084] 「A<sup>1</sup>」が3-ピリジル基である場合、以下に好ましい「A<sup>1</sup>」を降順に示す。
  - 1) 3-ピリジル基(ただし、3-ピリジル基は、前記置換基群c-1およびc-2から選

ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)

2) 3-ピリジル基(ただし、3-ピリジル基は、前記置換基群c'-1およびc'-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)

3) 式

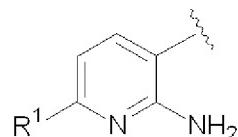
[0085] [化9]



[0086] (式中、R<sup>1</sup>は、水素原子または前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を意味する。)で表される基

4) 式

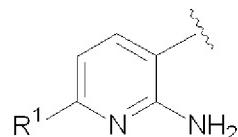
[0087] [化10]



[0088] (式中、R<sup>1</sup>は、水素原子または前記置換基群c'-1およびc'-2から選ばれる置換基を意味する。)で表される基

5-1) 式

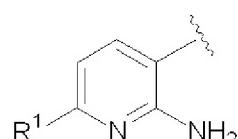
[0089] [化11]



[0090] (式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基を1個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基を1個有していてもよいモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基またはC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基を意味する。)で表される基

5-2) 式

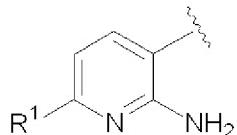
[0091] [化12]



[0092] (式中、R<sup>1</sup>は、ハロゲン原子を1個有するC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)で表される基

6-1)式

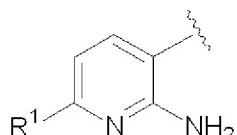
[0093] [化13]



[0094] (式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、アミノ基、メキシメチル基、エテニル基、エトキシエチルアミノ基またはメチルカルボニル基を意味する。)で表される基

6-2)式

[0095] [化14]



[0096] (式中、R<sup>1</sup>は、フルオロエチル基を意味する。)で表される基

[0097] 「A<sup>1</sup>」が6-キノリル基である場合、以下に好ましい「A<sup>1</sup>」を降順に示す。

1) 6-キノリル基(ただし、6-キノリル基は、前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)

2) 6-キノリル基(ただし、6-キノリル基は、前記置換基群c'-1およびc'-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)

3) 6-キノリル基

[0098] 本明細書において使用する「式-C(=N-R<sup>a1</sup>)R<sup>a2</sup>で表される基」(式中、R<sup>a1</sup>およびR<sup>a2</sup>は、前記定義と同意義を意味する。)として、好ましくは式-C(=N-OH)R<sup>a2</sup>で表される基(式中、R<sup>a2</sup>は、前記定義と同意義を意味する。)であり、より好ましくは式-C(=N-OH)CH<sub>3</sub>で表される基である。

[0099] 本明細書において使用する「X<sup>1</sup>」は、式-C(=O)-NH-で表される基を意味する。

[0100] 本明細書において使用する「E」は、フリル基、チエニル基またはフェニル基(ただし、上記各基は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する。)を意味する。以下に好ましい「E」を降順に示す。

1) フリル基、チエニル基またはフェニル基(ただし、上記各基は、前記置換基群e-1およびe-2から選ばれる置換基を1または2個有する。)

2-1) フリル基、チエニル基またはフェニル基(ただし、上記各基は、前記置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。)

2-2) フリル基、チエニル基またはフェニル基(ただし、上記各基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を1個有する。)

3) 2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、上記各基は、前記置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。)

4-1) 2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、上記各基は、ハロゲン原子もしくは $C_{1-6}$ アルキル基を1個有していてもよいフェニル $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン原子もしくは $C_{1-6}$ アルキル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)

4-2) 2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、上記各基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を1個有する。)

5-1) 2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、上記各基は、フッ素原子、塩素原子もしくはメチル基を1個有していてもよいベンジル基またはフッ素原子、塩素原子もしくはメチル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)

5-2) 2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、上記各基は、n-ブトキシメチル基またはn-ブトキシ基を1個有する。)

6) 2-フリル基または2-チエニル基(ただし、上記各基は、ハロゲン原子もしくは $C_{1-6}$ アルキル基を1個有していてもよいフェニル $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン原子もしくは $C_{1-6}$ アルキル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)

7-1) 2-フリル基または2-チエニル基(ただし、上記各基は、フッ素原子、塩素原子もしくはメチル基を1個有していてもよいベンジル基またはフッ素原子、塩素原子もしくはメチル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)

7-2) フェニル基(ただし、上記各基は、n-ブトキシメチル基またはn-ブトキシ基を1個有する。)

[0101] 化合物(I-a)は、前記定義「A<sup>1</sup>」および前記定義「E」を任意に組み合わせた化合

物をそれぞれ挙げることができるが、好ましくは

- (1) A<sup>1</sup>が3-ピリジル基であり、Eが2-フリル基である化合物、
- (2) A<sup>1</sup>が3-ピリジル基であり、Eが2-チエニル基である化合物、
- (3) A<sup>1</sup>が3-ピリジル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (4) A<sup>1</sup>が6-キノリル基であり、Eが2-フリル基である化合物、
- (5) A<sup>1</sup>が6-キノリル基であり、Eが2-チエニル基である化合物または
- (6) A<sup>1</sup>が6-キノリル基であり、Eがフェニル基である化合物

であり、より好ましくは

- (1) A<sup>1</sup>が3-ピリジル基であり、Eが2-フリル基である化合物、
- (2) A<sup>1</sup>が3-ピリジル基であり、Eが2-チエニル基である化合物、
- (3) A<sup>1</sup>が3-ピリジル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (4) A<sup>1</sup>が6-キノリル基であり、Eが2-フリル基である化合物または
- (5) A<sup>1</sup>が6-キノリル基であり、Eが2-チエニル基である化合物

であり、さらに好ましくは

- (1) A<sup>1</sup>が3-ピリジル基であり、Eが2-フリル基である化合物、
- (2) A<sup>1</sup>が3-ピリジル基であり、Eが2-チエニル基である化合物または
- (3) A<sup>1</sup>が3-ピリジル基であり、Eがフェニル基である化合物

である。

[0102] 本明細書において使用する「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩等が挙げられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。

無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば、酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタヌスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

無機塩基との塩の好ましい例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好ましい例としては、例えば、ジ

エチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

[0103] 本明細書において使用する「抗マラリア剤」とは、熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、四日熱マラリアおよび／または卵型マラリアの予防剤および／または治療剤を意味する。

### 発明の効果

[0104] 本発明に係るヘテロ環化合物(I-a)もしくはその塩またはそれらの水和物は、マラリア原虫のGWT1阻害作用に基づく優れた抗マラリア活性を示し、熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、四日熱マラリアおよび／または卵型マラリアの予防剤および／または治療剤として有用である。

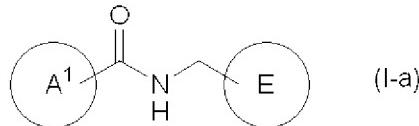
### 発明を実施するための最良の形態

[0105] 本発明に係る、式(I-a)で表される化合物(以下、化合物(I-a)という。)の製造法について述べる。本発明に係る化合物は、通常の有機合成手段を用いて合成することができるが、好適には以下の[製造方法1]に示す方法により合成することができる。また、本発明に係る、化合物(I-a)におけるA<sup>1</sup>およびE上の置換基の変換は、以下の[製造方法4-1]ないし[製造方法4-5]等に示す方法により行うことができる。

[0106] [一般合成方法]

[製造方法1]化合物(I-a)の代表的製造方法

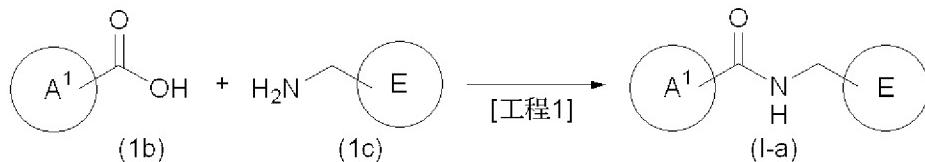
[0107] [化15]



[0108] [式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

[製造方法1-1]アミド化

[0109] [化16]



[0110] 化合物(1b)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、参考例中の製造例に記載の方法を用いて製造することもできる。

化合物(1c)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、参考例中の製造例または[製造方法1-2-1]等に記載の方法で製造することもできる。

#### [工程1]

本工程は、化合物(1b)と化合物(1c)とを溶媒中で縮合剤を用いて縮合させることにより、化合物(I-a)を得る工程である。使用される溶媒は特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、例えば、酢酸エチル等のエステル類、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類が用いられる。縮合剤としては、例えば、Bop(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート)、WSC(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩)、DCC(N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド)、CDI(カルボニルジイミダゾール)、ジエチルホスホリルシアニド等が挙げられる。化合物(1c)は化合物(1b)に対して1当量から1. 5当量用いる。縮合剤は化合物(1b)に対して1当量から1. 5当量用いる。また必要に応じて1当量から過剰量の有機塩基、例えばトリエチルアミン等を加えても良い。反応温度は室温から80°Cであり、反応時間は10分から30時間である。

また、以下の別法(1)、(2)または(3)に記載の方法で、化合物(1b)と化合物(1c)から化合物(I-a)を製造することもできる。

別法(1): 化合物(1b)を酸塩化物とした後、該酸塩化物と化合物(1c)とを反応させて化合物(I-a)を得ることができる。酸塩化物を得る工程は、無溶媒あるいは、例

えば、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン等の溶媒存在下、化合物(1b)に対して1当量から過剰量の酸塩化物合成試薬を反応させることで行われる。反応系中に触媒量のN, N-ジメチルホルムアミドを加えても良い。酸塩化物合成試薬としては、例えば、チオニルクロリド、オキザリルクロリド、三塩化リン、五塩化リン等が挙げられる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

酸塩化物と化合物(1c)とを縮合させる工程は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、酸塩化物に対して1当量から3当量の塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基または炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基存在下、酸塩化物と化合物(1c)とを反応させることにより行われる。化合物(1c)は酸塩化物に対して1当量から1.5当量用いる。反応時間は10分から24時間であり、反応温度は0°Cから還流温度である。

別法(2):化合物(1b)を混合酸無水物とした後、該混合酸無水物と化合物(1c)とを反応させて化合物(I-a)を得ることができる。混合酸無水物を得る工程は、例えば、トリエチルアミン等の塩基存在下、化合物(1b)および、例えば、クロロギ酸エチル等のクロロギ酸エステル類を反応させることで行われる。クロロギ酸エステル類および塩基は、化合物(1b)に対して1当量から2当量用いる。反応時間は10分から5時間である。反応温度は0°Cから室温である。

混合酸無水物と化合物(1c)を縮合させる工程は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、混合酸無水物と化合物(1c)を反応させることにより行われる。化合物(1c)は混合酸無水物に対して1当量から1.5当量用いる。反応時間は10分から24時間であり、反応温度は0°Cから50°Cである。

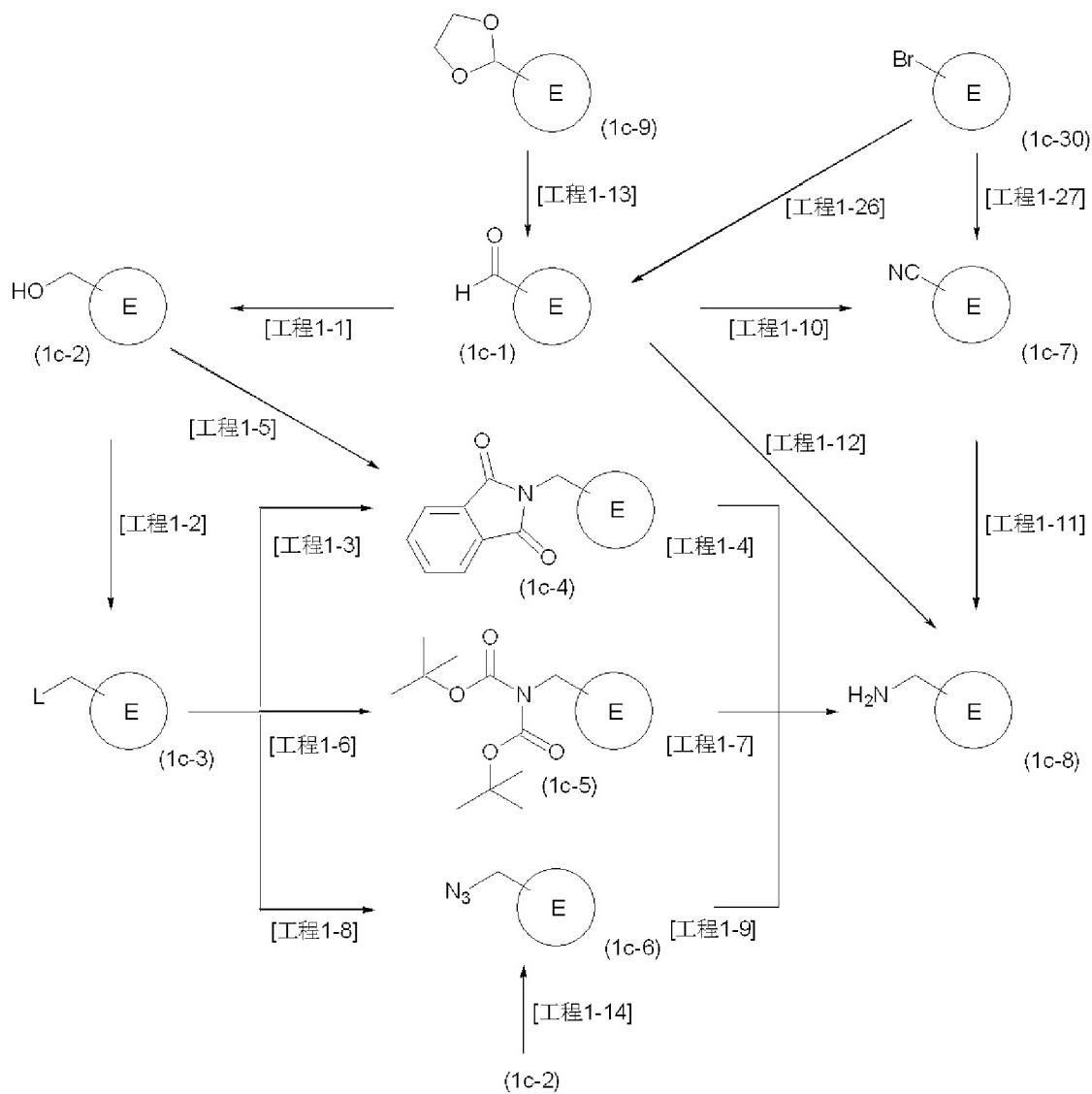
別法(3):化合物(1b)を活性エステルとした後、該活性エステルと化合物(1c)とを反応させて化合物(I-a)を得ることができる。活性エステルを得る工程は、例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、DCC等の縮合剤存在下、化合物(1b)および活性エステル合成試薬を反応させることにより行われる。活性エステル合成試薬としては、例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド等が挙げられる。活性エステル合成試薬および縮合剤は化合物(1b)に対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は0°Cから室温である。反応時間は2時間から24時間である。

活性エステルと化合物(1c)とを縮合させる工程は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、活性エステルと化合物(1c)を反応させることで行われる。化合物(1c)は活性エステルに対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は0°Cから50°Cであり、反応時間は10分から24時間である。

なお、[工程1]の後に、公知の方法を用いて化合物(I-a)のA<sup>1</sup>およびE上の置換基を変換することができ、さらに[製造方法4-1]または[製造方法4-4]に記載の方法を用いて化合物(I-a)のA<sup>1</sup>上の置換基を、[製造方法4-2]、[製造方法4-3]または[製造方法4-5]等に記載の方法を用いて化合物(I-a)のE上の置換基を変換することもできる。

[0111] [製造方法1-2-1]化合物(1c)の製造方法

[0112] [化17]



[0113] [式中、Eは、前記定義と同意義を意味する;Lは、ハロゲン原子、メチルスルホニル基またはp-トルエンスルホニル基等の脱離基を意味する。]

上記工程図中の各化合物は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。また、参考例中の製造例に記載の方法および[製造方法1-2-2]ないし[製造方法1-2-6]に記載の方法を用いて製造することもできる。さらに、[製造方法4-2]ないし[製造方法4-5]等に記載の方法を用いてE上の置換基を変換することにより、上記工程図中の各化合物を製造することもできる。

#### [工程1-1]

本工程は、化合物(1c-1)を還元して化合物(1c-2)を得る工程である。還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等を使用することができ、溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類を使用することができる。還元剤は化合物(1c-1)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は0°Cから還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

#### [工程1-2]

本工程は、化合物(1c-2)の水酸基を脱離基に変換して化合物(1c-3)を得る工程である。

Lがメチルスルホニル基またはp-トルエンスルホニル基の場合、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、化合物(1c-2)およびメチルスルホニルクロリドまたはp-トルエンスルホニルクロリドとを反応させることにより化合物(1c-3)を得ることができる。有機塩基は化合物(1c-2)に対して2当量から6当量用いる。メチルスルホニルクロリドまたはp-トルエンスルホニルクロリドは化合物(1c-2)に対して1当量から3当量用いる。反応温度は0°Cから室温であり、反応時間は10分から24時間である。

Lが塩素原子の場合、化合物(1c-2)に、例えば、チオニルクロリド、オキザリルクロリド等の塩素化試薬を作用させることにより化合物(1c-3)を得ることができる。塩素化試薬は化合物(1c-2)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は0°Cから室温であり、反応時間は10分から24時間である。

### [工程1-3]

本工程は、化合物(1c-3)とフタルイミドカリウムとを反応させて化合物(1c-4)を得る工程である。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、化合物(1c-3)とフタルイミドカリウムとを反応させることにより化合物(1c-4)を得ることができる。フタルイミドカリウムは化合物(1c-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は、室温から160°Cである。反応時間は10分から48時間である。

### [工程1-4]

本工程は、化合物(1c-4)より化合物(1c-8)を得る工程である。例えば、エタノール等の溶媒中、化合物(1c-4)に対して1当量から過剰量のヒドラジン水和物を加えることにより化合物(1c-8)を得ることができる。反応温度は80°Cから還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

### [工程1-5]

本工程は、化合物(1c-2)とフタルイミドとを反応させて化合物(1c-4)を得る工程である。例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、化合物(1c-2)、フタルイミド、トリフェニルホスфинおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートを反応させることにより化合物(1c-4)を得ることができる。フタルイミド、トリフェニルホスфинおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートは化合物(1c-2)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-20°Cから80°Cであり、反応時間は5分から48時間である。

### [工程1-6]

本工程は、化合物(1c-3)とtert-ブトキシカルボニル基で保護したアミントを反応させて化合物(1c-5)を得る工程である。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、例えば、水素化ナトリウム等の塩基存在下、化合物(1c-3)とtert-ブトキシカルボニル基で保護したアミントを反応させることにより化合物(1c-5)を得ることができる。塩基は化合物(1c-3)に対して1当量から2当量用いる。tert-ブトキシカルボニル基で保護したアミンは化合物(1c-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は室温から80°Cであり、反応時間は1時間から24時間である。

### [工程1-7]

本工程は、化合物(1c-5)のtert-ブトキシカルボニル基を脱保護して化合物(1c-8)を得る工程である。無溶媒あるいは、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、化合物(1c-5)に対して2当量から過剰量のトリフルオロ酢酸等の酸存在下、化合物(1c-5)のtert-ブトキシカルボニル基を脱保護することにより化合物(1c-8)を得ることができる。反応温度は0°Cから60°Cであり、反応時間は10分から24時間である。

#### [工程1-8]

本工程は、化合物(1c-3)の脱離基をアジド基に変換して化合物(1c-6)を得る工程である。例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、化合物(1c-3)と、例えば、アジ化ナトリウム、アジ化カリウム等のアジド化試薬を反応させることにより化合物(1c-6)を得ることができる。アジド化試薬は化合物(1c-3)に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から80°Cであり、反応時間は10分から48時間である。

#### [工程1-9]

本工程は、化合物(1c-6)のアジド基を還元して化合物(1c-8)を得る工程である。例えば、エタノール等の溶媒中、リンドラー触媒を用いて接触水素化を行うことにより化合物(1c-8)を得ることができる。リンドラー触媒は化合物(1c-6)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温から80°Cであり、反応時間は30分から36時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

別法としては、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、トリフェニルホスフィンを作用させることにより化合物(1c-8)を得ることができる。トリフェニルホスフィンは化合物(1c-6)に対して1.0当量から2.0当量用いる。

#### [工程1-10]

本工程は、化合物(1c-1)のホルミル基をシアノ基に変換して化合物(1c-7)を得る工程である。例えば、エタノール等の溶媒中、化合物(1c-1)に対して1当量から3当量のヒドロキシアミン・塩酸塩を反応させることによりオキシム体を得た後、該オキシム体に、CDIを作用させて脱水反応を行なうことにより化合物(1c-7)を得ることができる。CDIはオキシム体に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分から24時間である。

### [工程1-11]

本工程は、化合物(1c-7)のシアノ基を還元して化合物(1c-8)を得る工程である。例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元反応を行うか、水素雰囲気下、例えば、ラネーニッケルまたはパラジウム-炭素等の触媒を用いる接触水素化を行うことにより、化合物(1c-8)を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、還元剤を用いて還元反応を行う場合には、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、例えば、トルエン等の炭化水素類が、接触水素化を行う場合には、例えば、メタノール、エタノール、プロパンノール等のアルコール類が使用される。還元剤は化合物(1c-7)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は室温から80°Cであり、反応時間は10分から24時間である。接触水素化を行う場合の反応気圧は1気圧から4気圧である。

### [工程1-12]

本工程は、化合物(1c-1)より化合物(1c-8)を得る工程である。アンモニアを含む溶媒中、水素雰囲気下ラネーニッケル等の触媒を用いる接触水素化を行うことにより化合物(1c-8)を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパンノール等のアルコール類が用いられる。反応温度は室温から80°Cであり、反応時間は1時間から36時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

### [工程1-13]

本工程は、化合物(1c-9)のアセタール基を脱保護して化合物(1c-1)を得る工程である。化合物(1c-9)を有機溶媒に溶解し、例えば、塩酸、硫酸またはクエン酸等の酸の水溶液を作用させて化合物(1c-1)を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等が用いられる。反応温度は室温から60°Cであり、反応時間は5分から24時間である。

### [工程1-14]

本工程は、化合物(1c-2)の水酸基をアジド基に変換して化合物(1c-6)を得る工程である。例えば、ベンゼン、トルエン等の溶媒中、例えば、1, 8-ジアザビシクロ

[5, 4, 0]ウンデク－7－エン等の有機塩基存在下、化合物(1c－2)とジフェニルホスホリルアジドとを反応させることにより化合物(1c－6)を得ることができる。有機塩基は化合物(1c－2)に対して1当量から1. 5当量用いる。ジフェニルホスホリルアジドは化合物(1c－2)に対して1当量から1. 5当量用いる。反応温度は室温から80°Cであり、反応時間は10分から48時間である。

#### [工程1－26]

本工程は、化合物(1c－30)をホルミル化して化合物(1c－1)を得る工程である。化合物(1c－30)に対して、1当量から1. 5当量の強塩基を作用させてアニオン化した後、ホルミル化剤を反応させ、化合物(1c－1)を得ることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等を使用することができる。強塩基としては、例えば、n－ブチルリチウム等を使用することができる。ホルミル化剤としては、例えば、N, N－ジメチルホルムアミド、N－ホルミルモルホリン等を使用することができる。ホルミル化剤は化合物(1c－30)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は－80°Cから室温であり、反応時間は5分から12時間である。

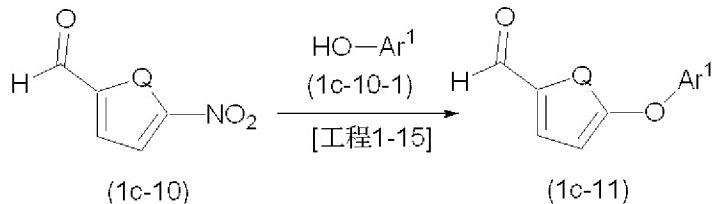
#### [工程1－27]

本工程は、化合物(1c－30)をシアノ化して化合物(1c－7)を得る工程である。例えば、N, N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリジノン等の溶媒中、化合物(1c－30)とシアノ化亜鉛とを、窒素雰囲気下において、触媒存在下、反応させることにより化合物(1c－7)を得ることができる。触媒としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)等を用いることができる。シアノ化亜鉛は化合物(1c－30)に対して1当量から2当量用いる。触媒は化合物(1c－30)に対して0. 01当量から0. 1当量用いる。反応温度は50°Cから還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

別法:例えば、N, N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリジノン等の溶媒中、化合物(1c－30)とシアノ化銅とを、窒素雰囲気下において反応させることにより化合物(1c－7)を得ることができる。シアノ化銅は化合物(1c－30)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は50°Cから還流温度であり、反応時間は10分から72時間である。

[0114] [製造方法1-2-2]化合物(1c-1)である化合物(1c-11)の製造方法

[0115] [化18]



[0116] [式中、Qは、酸素原子または硫黄原子を意味する;Ar<sup>1</sup>は、以下の置換基群iから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または以下の置換基群iから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい芳香族の5~10員ヘテロ環式基を意味する。

### [置換基群i]

ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、モノ-C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基、トリフルオロメチル基およびトリフルオロメトキシ基]

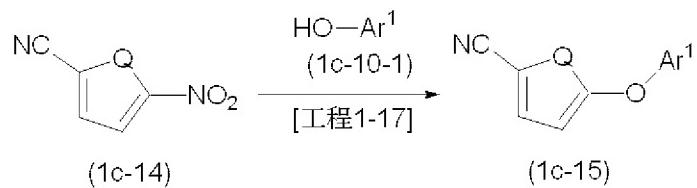
化合物(1c-10)は、市販品をそのまま用いることができる。化合物(1c-10-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程1-15]

本工程は、化合物(1c-10)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-11)を得る工程である。例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物(1c-10)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-11)を得ることができる。化合物(1c-10-1)は化合物(1c-10)に対して1当量から2当量用いる。塩基は化合物(1c-10)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0°Cから80°Cであり、反応時間は5分から1時間である。

[0117] [製造方法1-2-4]化合物(1c-7)である化合物(1c-15)の製造方法

[0118] [化19]



[0119] [式中、QおよびAr<sup>1</sup>は、前記定義と同意義を意味する。]

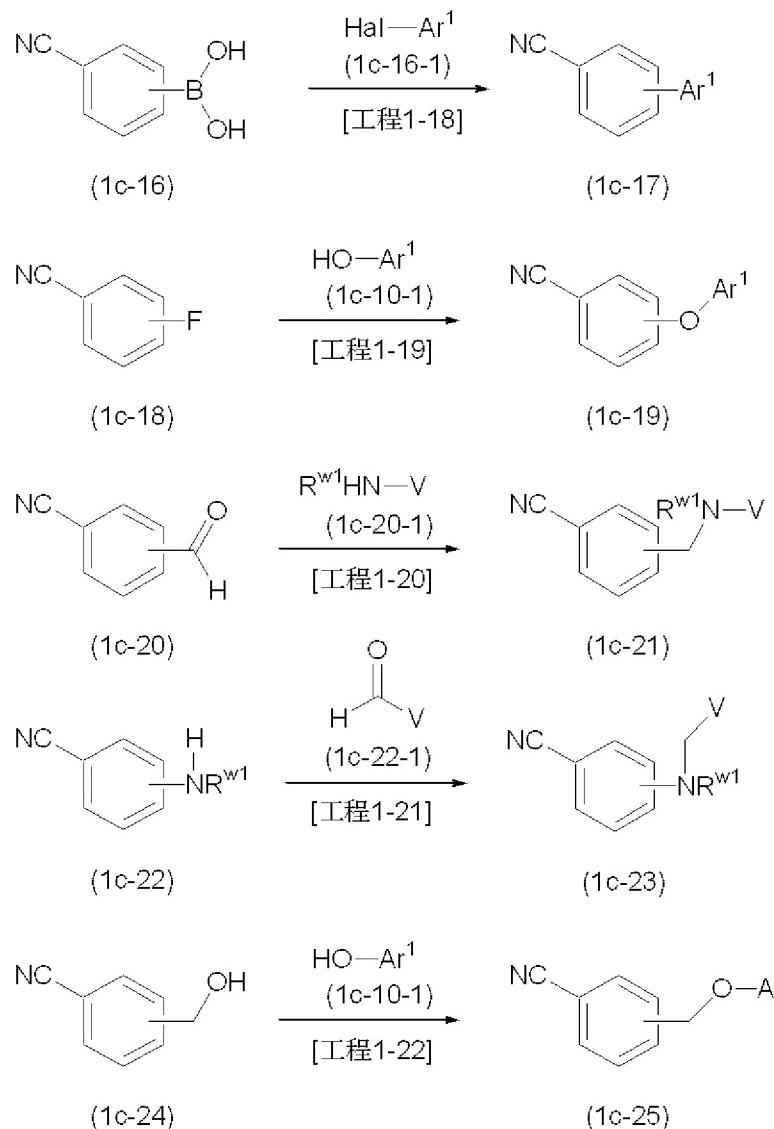
化合物(1c-14)は、市販品をそのまま用いることができる。化合物(1c-10-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程1-17]

本工程は、化合物(1c-14)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-15)を得る工程である。例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物(1c-14)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-15)を得ることができる。化合物(1c-10-1)は化合物(1c-14)に対して1当量から2当量用いる。塩基は化合物(1c-14)に対して2当量から3当量用いる。反応温度は室温から80°Cであり、反応時間は1時間から72時間である。

[0120] [製造方法1-2-5]化合物(1c-7)である化合物(1c-17)、化合物(1c-19)、化合物(1c-21)、化合物(1c-23)および化合物(1c-25)の製造方法

[0121] [化20]



[0122] [式中、Ar<sup>1</sup>は、前記定義と同意義を意味する;Vは、C<sub>1~6</sub>アルキル基、C<sub>2~6</sub>アルケニル基、C<sub>2~6</sub>アルキニル基、C<sub>3~8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6~10</sub>アリール基、5~10員ヘテロ環式基、C<sub>3~8</sub>シクロアルキルC<sub>1~6</sub>アルキル基、C<sub>6~10</sub>アリールC<sub>1~6</sub>アルキル基または5~10員ヘテロ環C<sub>1~6</sub>アルキル基を意味する;R<sup>w1</sup>は、水素原子またはC<sub>1~6</sub>アルキル基を意味する;Halは、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。]

化合物(1c-16)、化合物(1c-18)、化合物(1c-20)、化合物(1c-22)、化合物(1c-24)、化合物(1c-16-1)、化合物(1c-10-1)、化合物(1c-20-1)および化合物(1c-22-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程1-18]

本工程は、化合物(1c-16)と化合物(1c-16-1)とをカップリング反応させて化合物(1c-17)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノール、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等の塩基および、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ジクロロ(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)等の触媒存在下、化合物(1c-16)と化合物(1c-16-1)とを反応させることにより化合物(1c-17)を得ることができる。塩基は化合物(1c-16)に対して1. 5当量から過剰量用いる。触媒は化合物(1c-16)に対して0. 05当量から0. 3当量用いる。

#### [工程1-19]

本工程は、化合物(1c-18)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-19)を得る工程である。例えば、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、例えば、カリウムtert-ブトキシド等の塩基存在下、化合物(1c-18)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-19)を得ることができる。塩基は化合物(1c-18)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は80°Cから220°Cであり、反応時間は30分から48時間である。

#### [工程1-20]

本工程は、化合物(1c-20)と化合物(1c-20-1)とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(1c-21)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等の溶媒中、例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤および酢酸存在下、化合物(1c-20)と化合物(1c-20-1)とを反応させることにより化合物(1c-21)を得ることができる。還元剤は化合物(1c-20)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は室温から60°Cであり、反応時間は10分から24時間である。

#### [工程1-21]

本工程は、化合物(1c-22)と化合物(1c-22-1)とを反応させて還元的アミノ化

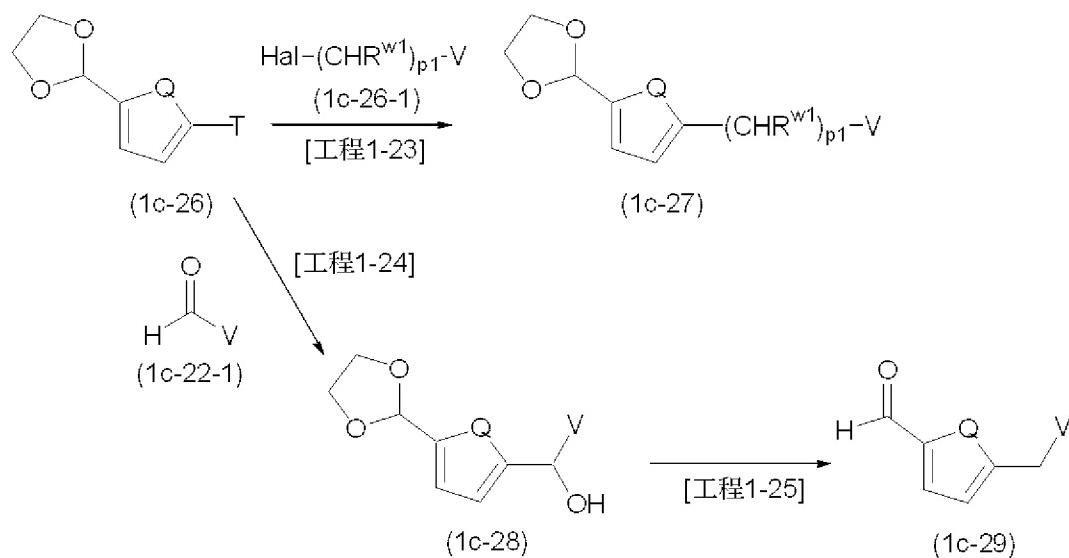
を行い、化合物(1c-23)を得る工程である。[工程1-20]と同様の方法で化合物(1c-23)を製造することができる。

#### [工程1-22]

本工程は、化合物(1c-24)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-25)を得る工程である。例えば、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物(1c-24)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-25)を得ることができる。塩基は化合物(1c-24)に対して1当量から3当量用いる。反応温度は室温から80°Cであり、反応時間は10分から24時間である。

[0123] [製造方法1-2-6]化合物(1c-9)である化合物(1c-27)および化合物(1c-1)である化合物(1c-29)の製造方法

[0124] [化21]



[0125] [式中、R<sup>w1</sup>、V、QおよびHalは、前記定義と同意義を意味する;p1は、1または2の整数を意味する;Tは、Qが酸素原子の場合には水素原子を、Qが硫黄原子の場合には臭素原子を意味する。]

化合物(1c-26)は、市販品をそのまま用いることができる。化合物(1c-26-1)および化合物(1c-22-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

#### [工程1-23]

本工程は、化合物(1c-26)と化合物(1c-26-1)とを反応させて化合物(1c-27)を得る工程である。化合物(1c-26)に対して、1当量の強塩基を作用させてアニオン化した後、化合物(1c-26-1)を反応させ、化合物(1c-27)を得ることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等を使用することができる。強塩基としては、例えば、n-ブチルリチウム等を使用することができる。反応温度は-80°Cから室温である。

#### [工程1-24]

本工程は、化合物(1c-26)と化合物(1c-22-1)とを反応させて化合物(1c-28)を得る工程である。化合物(1c-26)に対して、1当量の強塩基を作用させてアニオン化した後、化合物(1c-22-1)を反応させ、化合物(1c-28)を得ることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等を使用することができる。強塩基としては、例えば、n-ブチルリチウム等を使用することができる。また、反応系中にヨウ化銅(I)または臭化銅(I)を、化合物(1c-26)に対して0.1当量から1当量加えてもよい。反応温度は-80°Cから室温である。

#### [工程1-25]

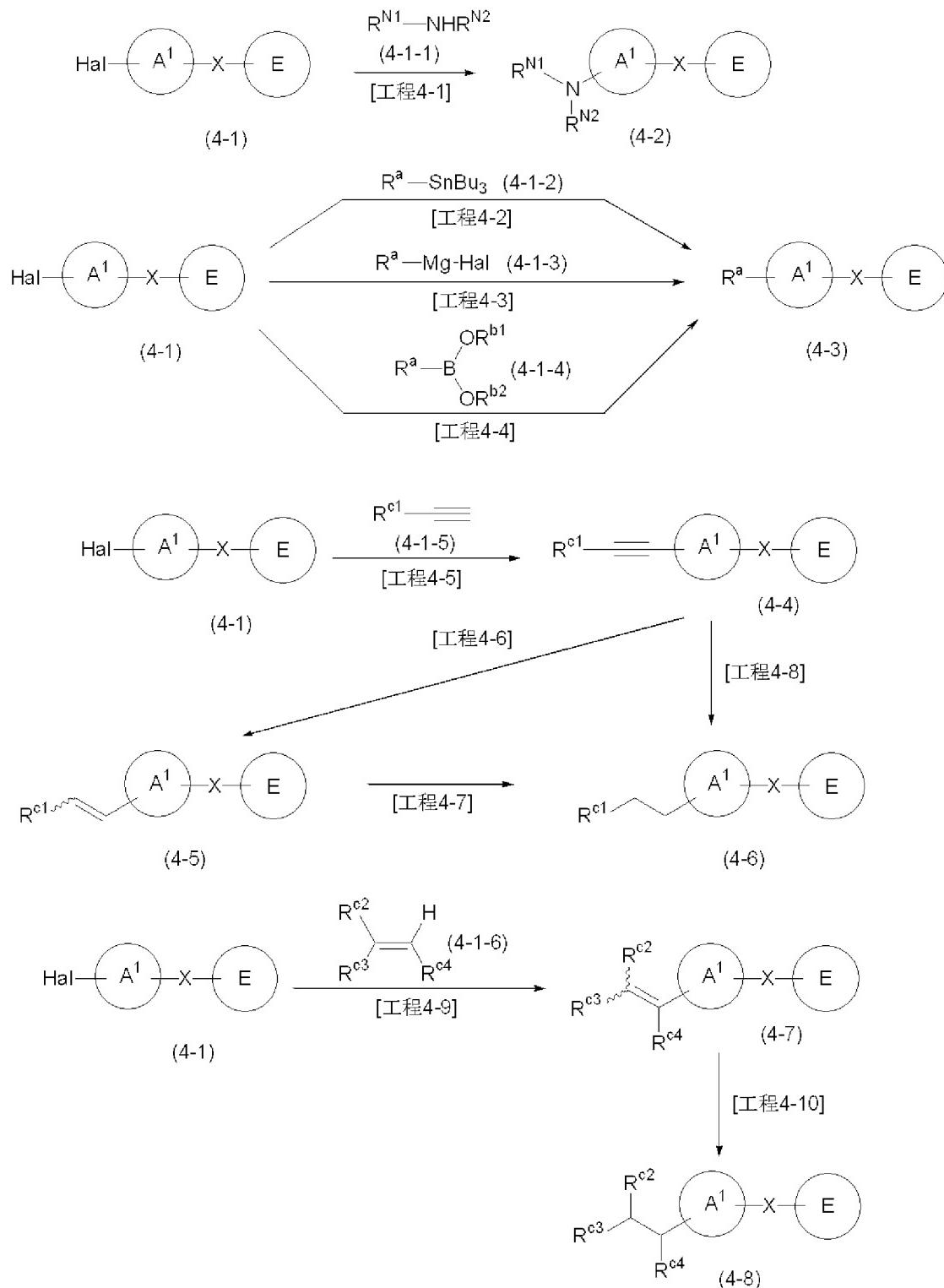
本工程は、化合物(1c-28)の水酸基の脱離とアセタール基の脱保護を同時にを行い、化合物(1c-29)を得る工程である。化合物(1c-28)をトリメチルシリルヨージドで処理することにより水酸基の脱離とアセタール基の脱保護が同時に起こり、化合物(1c-29)が得られる。トリメチルシリルヨージドは化合物(1c-28)に対して2当量から6当量用いる。また、トリメチルシリルヨージドはトリメチルシリルクロリドおよびヨウ化ナトリウムから反応溶液中で調製してそのまま使用しても良い。溶媒としては、例えば、アセトニトリル等を使用することができる。反応温度は0°Cから60°Cであり、反応時間は5分から6時間である。

別法: 化合物(1c-28)の水酸基をアセチル基に変換した後、該アセチル基を脱離させ、次いでアセタール基の脱保護を行うことで、化合物(1c-29)を得ることができる。水酸基のアセチル基への変換は、例えば、無水酢酸やアセチルクロリド等のアセチル化試薬を用いて行うことができる。反応系中に、例えば、N,N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基を、化合物(1c-28)に対して1当量

から過剰量添加しても良い。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド等を使用することができる。また、塩基として添加するピリジンをそのまま溶媒として使用しても良い。アセチル化試薬は化合物(1c-28)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は0°Cから60°Cであり、反応時間は1時間から36時間である。アセチル基の脱離は、例えば水素雰囲気下で、例えば、エタノール、メタノール等の溶媒中、パラジウム-炭素、ラネーニッケル等の触媒を用いて行うことができる。反応温度は室温から80°Cであり、反応時間は5時間から36時間である。アセタール基の脱保護は、[工程1-13]と同様の方法で行うことができる。

[0126] [製造方法4-1]化合物(I-a)におけるA<sup>1</sup>上の置換基の変換-1

[0127] [化22]



[0128] [式中、 $A^1$ 、 $E$ および $Hal$ は、前記定義と同意義を意味する;  $X$ は、式 $-C(=O)-N$   
 $H-CH_2-$ で表される基を意味する; $R^{N1}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基ま  
 たは $C_{2-6}$ アルキニル基を意味する; $R^{N2}$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味  
 する; $R^a$ は、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{6-10}$ アリール基または芳香族の5~10員ヘテロ環

式基を意味する;R<sup>b1</sup>およびR<sup>b2</sup>は、それぞれ同一または異なって、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味するか、一緒になって環状ホウ酸エステルを形成する;R<sup>c1</sup>、R<sup>c2</sup>、R<sup>c3</sup>およびR<sup>c4</sup>は、それぞれ同一または異なって、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基または5～10員ヘテロ環式基を意味する。】

化合物(4-1-1)、化合物(4-1-2)、化合物(4-1-3)、化合物(4-1-4)、化合物(4-1-5)および化合物(4-1-6)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

#### [工程4-1]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-1)とを反応させて化合物(4-2)を得る工程である。溶媒としては、例えば、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等用いることができる。また、無溶媒で反応を行うこともできる。反応は封管中で行うのが好ましく、反応時間は1時間から60時間であり、反応温度は50°Cから200°Cである。なお、例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン等の有機塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基を、化合物(4-1)に対して2当量から過剰量加えてもよい。

#### [工程4-2]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-2)とを反応させて化合物(4-3)を得る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-2)とを触媒存在下、反応させることにより化合物(4-3)を得ることができる。触媒としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスphin)パラジウム(II)等を使用することができる。溶媒としては、例えば、トルエン、1,4-ジオキサン、キシレン等を使用することができる。化合物(4-1-2)は化合物(4-1)に対して2当量から3当量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。反応温度は100°Cから140°Cであり、反応時間は1時間から24時間である。

#### [工程4-3]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-3)とを反応させて化合物(4-3)を得

る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-3)とを触媒存在下、反応させることにより化合物(4-3)を得ることができる。触媒としては、例えば、ジクロロ(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン)ニッケル(II)、ジクロロ(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)等を使用することができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等を使用することができる。化合物(4-1-3)は化合物(4-1)に対して3当量から過剰量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0. 05当量から0. 3当量用いる。反応温度は0°Cから還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

#### [工程4-4]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-4)とを反応させて化合物(4-3)を得る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-4)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-3)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスфин)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。良好な結果を得るため、リン配位子(例えば、トリフェニルホスфин、トリー-tert-ブチルホスфин等)を、化合物(4-1)に対して0. 25当量から1. 5当量添加してもよい。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、水酸化カリウム等を使用することができる。本反応は好ましくは、例えば、窒素ガス、アルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行い、溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノール、トルエン、水またはこれらの混合溶媒等を使用することができる。使用する試薬により、例えば、テトラブチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩を加えて行うこともできる。触媒は化合物(4-1)に対して0. 05当量から0. 3当量用いる。塩基は化合物(4-1)に対して2当量から過剰量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分から24時間である。

#### [工程4-5]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-5)とを反応させて化合物(4-4)を得

る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-5)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-4)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等を用いることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロジノン、ジメチルスルホキシド、トルエン等を用いることができる。また良好な結果を得るため、化合物(4-1)に対して0.1当量から0.3当量のヨウ化銅(I)やテトラブチルアンモニウムフルオリドを添加してもよい。化合物(4-1-5)は化合物(4-1)に対して1当量から5当量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-1)に対して2当量から5当量用いる。反応温度は室温から150°Cであり、反応時間は30分から24時間である。

#### [工程4-6]

本工程は、化合物(4-4)の三重結合を二重結合に還元して化合物(4-5)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール等の溶媒中、水素雰囲気下において、例えば、リンドラー触媒、パラジウム-硫酸バリウム等の触媒を用いることにより、化合物(4-5)を得ることができる。好ましい溶媒は酢酸エチルである。良好な結果を得るため、化合物(4-4)に対して0.1当量から1当量のキノリンを添加してもよい。触媒は化合物(4-4)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温であり、反応時間は15分から24時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

#### [工程4-7]

本工程は、化合物(4-5)を還元して化合物(4-6)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール等の溶媒中、水素雰囲気下において、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ニ酸化白金等の触媒を用いることにより、化合物(4-6)を得ることができる。触媒は化合物(4-5)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温であり、反応時間は5分から24時

間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

#### [工程4-8]

本工程は、化合物(4-4)を還元して化合物(4-6)を得る工程である。[工程4-7]と同様の方法で化合物(4-6)を製造することができる。

#### [工程4-9]

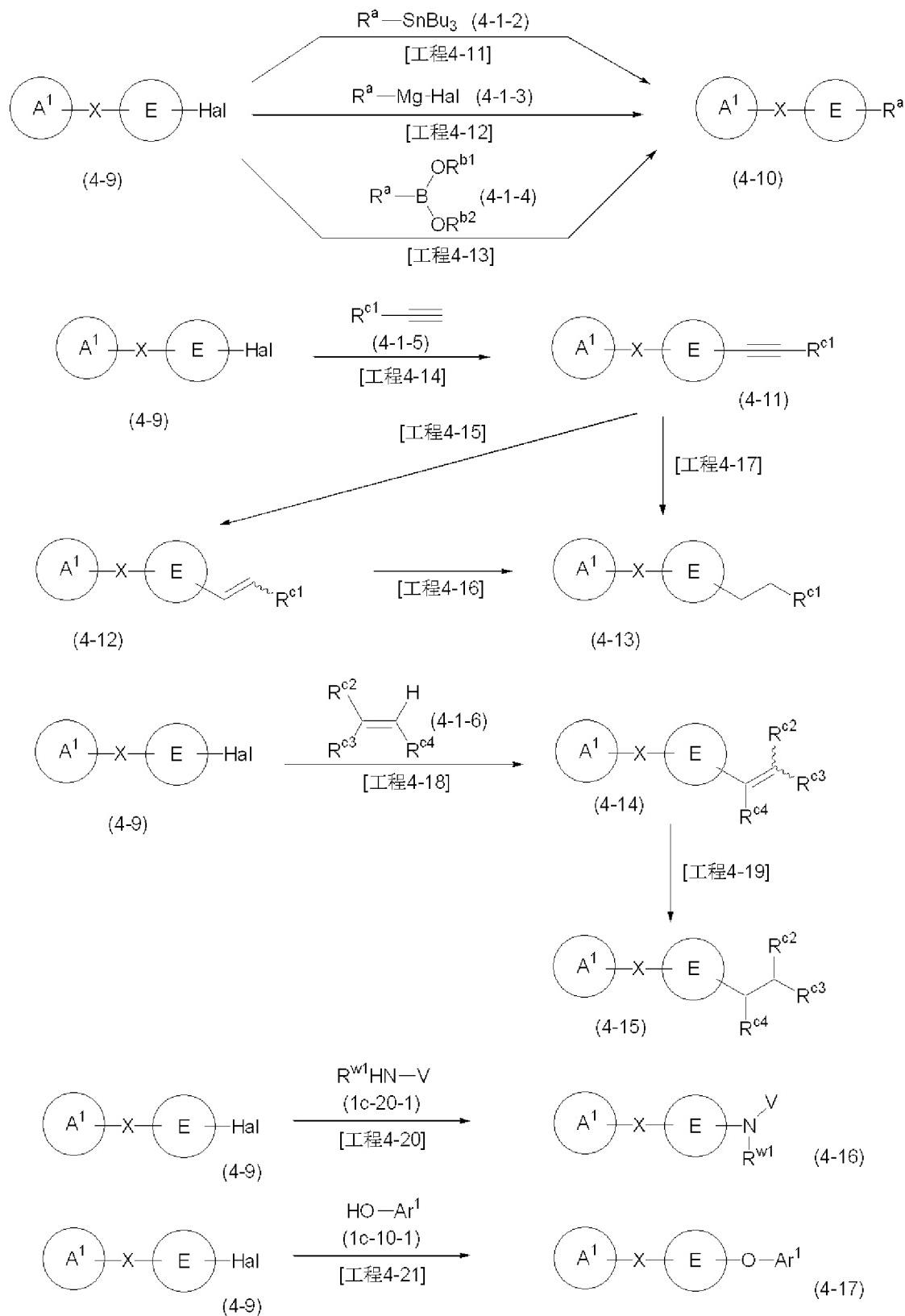
本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-6)とを反応させて化合物(4-7)を得る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-6)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-7)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジシクロヘキシルメチルアミン等を用いることができる。溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等を用いることができる。また良好な結果を得るため、リン配位子(例えば、トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル等)を、化合物(4-1)に対して0.25当量から1.5当量添加してもよい。化合物(4-1-6)は化合物(4-1)に対して1当量から4当量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-1)に対して2当量から5当量用いる。反応温度は室温から150°Cであり、反応時間は5分から24時間である。

#### [工程4-10]

本工程は、化合物(4-7)を還元して化合物(4-8)を得る工程である。[工程4-7]と同様の方法で化合物(4-8)を製造することができる。

[0129] [製造方法4-2]化合物(I-a)におけるE上の置換基の変換-1

[0130] [化23]



[0131] [式中、 $A^1$ 、X、E、Hal、 $R^a$ 、 $R^{b1}$ 、 $R^{b2}$ 、 $R^{c1}$ 、 $R^{c2}$ 、 $R^{c3}$ 、 $R^{c4}$ 、 $R^{w1}$ 、Vおよび $Ar^1$ は、前記定義と同意義を意味する。]

化合物(4-1-2)、化合物(4-1-3)、化合物(4-1-4)、化合物(4-1-5)、化合物(4-1-6)、化合物(1c-20-1)および化合物(1c-10-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程4-11]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-1-2)とを反応させて化合物(4-10)を得る工程である。[工程4-2]と同様の方法で化合物(4-10)を製造することができる。

[工程4-12]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-1-3)とを反応させて化合物(4-10)を得る工程である。[工程4-3]と同様の方法で化合物(4-10)を製造することができる。

[工程4-13]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-1-4)とを反応させて化合物(4-10)を得る工程である。[工程4-4]と同様の方法で化合物(4-10)を製造することができる。

[工程4-14]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-1-5)とを反応させて化合物(4-11)を得る工程である。[工程4-5]と同様の方法で化合物(4-11)を製造することができる。

[工程4-15]

本工程は、化合物(4-11)の三重結合を二重結合に還元して化合物(4-12)を得る工程である。[工程4-6]と同様の方法で化合物(4-12)を製造することができる。

[工程4-16]

本工程は、化合物(4-12)を還元して化合物(4-13)を得る工程である。[工程4-7]と同様の方法で化合物(4-13)を製造することができる。

[工程4-17]

本工程は、化合物(4-11)を還元して化合物(4-13)を得る工程である。[工程4-

－8]と同様の方法で化合物(4－13)を製造することができる。

[工程4－18]

本工程は、化合物(4－9)と化合物(4－1－6)とを反応させて化合物(4－14)を得る工程である。[工程4－9]と同様の方法で化合物(4－14)を製造することができる。

[工程4－19]

本工程は、化合物(4－14)を還元して化合物(4－15)を得る工程である。[工程4－10]と同様の方法で化合物(4－15)を製造することができる。

[工程4－20]

本工程は、化合物(4－9)と化合物(1c－20－1)とを反応させて化合物(4－16)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒中、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ジクロロ(1, 1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)等の触媒、例えば、2, 2－ビス(ジフェニルホスフィノ)－1, 1'－ビナフチル等のリン配位子および、例えば、ナトリウムtert－ブトキシド等の塩基存在下、化合物(4－9)と化合物(1c－20－1)とを反応させることにより化合物(4－16)を得ることができる。化合物(1c－20－1)は化合物(4－9)に対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物(4－9)に対して0. 05当量から0. 3当量用いる。塩基は化合物(4－9)に対して1. 5当量から過剰量用いる。リン配位子は化合物(4－9)に対して0. 25当量から1. 5当量用いる。反応温度は50°Cから還流温度であり、反応時間は1時間から48時間である。

[工程4－21]

本工程は、化合物(4－9)と化合物(1c－10－1)とを反応させて化合物(4－17)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、例えば、塩化銅(I)、ヨウ化銅(I)等の触媒および、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、ピリジン等の塩基存在下、化合物(4－9)と化合物(1c－10－1)とを反応させることにより化合物(4－17)を得ることができる。化合物(1c－10－1)は化合物(4－9)に対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物(4－9)に対して0. 5当量から3当量用いる。塩基は化合物(4－9)に対して2当量から10当量用いる。反応温度は50

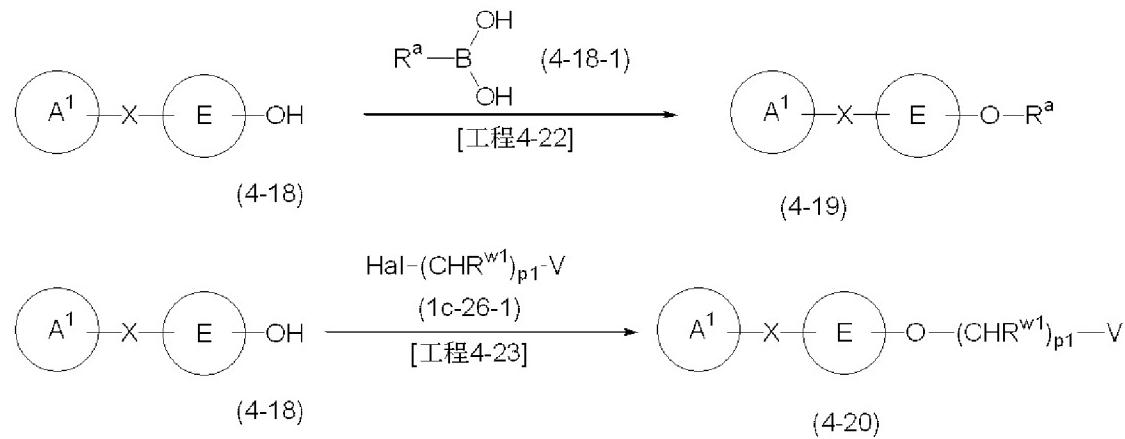
℃から還流温度であり、反応時間は1時間から48時間である。

[工程4-20]および[工程4-21]の別法

Eがフリル基またはチエニル基の場合、例えば、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等の溶媒中、例えば、塩化銅(I)等の触媒、例えば、炭酸セシウム等の塩基および2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン存在下、化合物(4-9)と化合物(1c-20-1)または化合物(1c-10-1)とを反応させることにより、それぞれ化合物(4-16)または化合物(4-17)を得ることができる。化合物(1c-20-1)または化合物(1c-10-1)は化合物(4-9)に対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物(4-9)に対して0.5当量から3当量用いる。塩基は化合物(4-9)に対して2当量から10当量用いる。反応温度は80℃から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

[0132] [製造方法4-3]化合物(I-a)におけるE上の置換基の変換-2

[0133] [化24]



[0134] [式中、 $A^1$ 、X、E、 $R^a$ 、Hal、 $R^{w1}$ 、p1およびVは、前記定義と同意義を意味する。]

化合物(4-18-1)および化合物(1c-26-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程4-22]

本工程は、化合物(4-18)と化合物(4-18-1)とを反応させて化合物(4-19)を得る工程である。化合物(4-18)と化合物(4-18-1)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-19)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸銅(II)等の銅触媒を用いることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン

、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン等を用いることができ、好ましくはジクロロメタンを用いる。本反応は好ましくは酸素存在下で行う。良好な結果を得るため、モレキュラーシーブス4Aを添加してもよい。化合物(4-18-1)は化合物(4-18)に対して1当量から4当量用いる。触媒は化合物(4-18)に対して0.1当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-18)に対して2当量から過剰量用いる。反応温度は室温から50°Cであり、反応時間は24時間から5日間である。

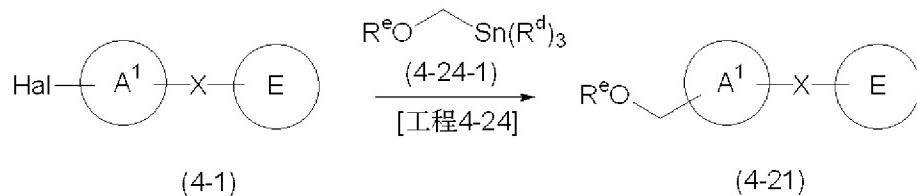
#### [工程4-23]

本工程は、化合物(4-18)と化合物(1c-26-1)とを反応させて化合物(4-20)を得る工程である。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、化合物(4-18)と化合物(1c-26-1)とを反応させることにより化合物(4-20)を得ることができる。良好な結果を得るため、触媒量のヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムを添加してもよい。反応温度は室温から160°Cであり、反応時間は10分から48時間である。

別法としては、光延反応を用いる手法がある。例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、化合物(4-18)、化合物(1c-26-1)、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートを反応させることにより化合物(4-20)を得ることができる。化合物(1c-26-1)は化合物(4-18)に対して1当量から1.5当量用いる。トリフェニルホスフィンは化合物(4-18)に対して1当量から1.5当量用いる。ジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートは化合物(4-18)に対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

[0135] [製造方法4-4]化合物(I-a)におけるA<sup>1</sup>上の置換基の変換-2

[0136] [化25]



[0137] [式中、A<sup>1</sup>、X、EおよびHalは、前記定義と同意義を意味する；R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>は、同一または異なってC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。]

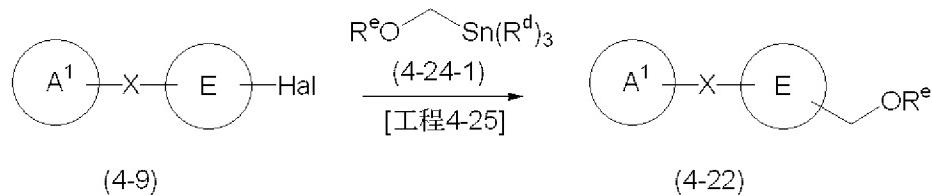
化合物(4-24-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程4-24]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-24-1)とを反応させ、化合物(4-21)を得る工程である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、用いる溶媒は出発原料、使用する試薬により異なるが、例えば、N-メチルピロリジノン、1, 4-ジオキサン等を用いることができる。触媒として、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスфин)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。良好な結果を得るため、リン配位子、好ましくは、例えば、トリフェニルホスфин、トリー-tert-ブチルホスфин、ジフェニルホスフィノフェロセン等を添加してもよい。化合物(4-24-1)は化合物(4-1)に対して1当量から10当量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0.001当量から0.2当量用いる。リン配位子は化合物(4-1)に対して0.001当量から0.4当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

[0138] [製造方法4-5]化合物(I-a)におけるE上の置換基の変換-3

[0139] [化26]



[0140] [式中、 $A^1$ 、 $X$ 、 $E$ 、 $\text{Hal}$ 、 $R^d$ および $R^e$ は、前記定義と同意義を意味する。]

化合物(4-24-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方

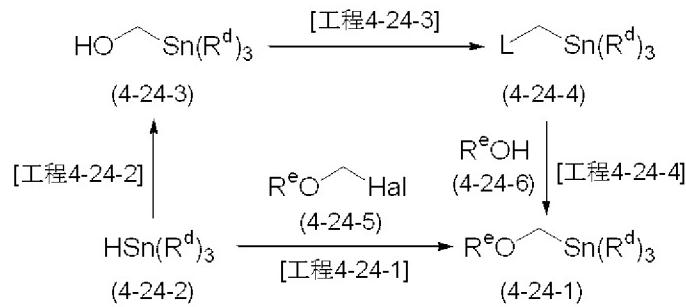
法で製造することもできる。

#### [工程4-25]

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-24-1)とを反応させ、化合物(4-22)を得る工程である。[工程4-24]と同様の方法で化合物(4-22)を製造することができる。

[0141] (化合物(4-24-1)の製造方法)

[0142] [化27]



[0143] [式中、L、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>およびHalは前記定義と同意義を意味する。]

化合物(4-24-2)、化合物(4-24-5)および化合物(4-24-6)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

#### [工程4-24-1]

本工程は、化合物(4-24-2)と化合物(4-24-5)とを反応させ、化合物(4-24-1)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、リチウムジイソプロピルアミド等の強塩基により化合物(4-24-2)の水素原子を引き抜き、ついで化合物(4-24-5)とを反応させることにより化合物(4-24-1)を得ることができる。化合物(4-24-5)としては、例えば、クロロメチルエチルエーテル、クロロメチルベンジルエーテル等を用いることができる。強塩基は化合物(4-24-2)に対して1当量から2当量用いる。化合物(4-24-5)は化合物(4-24-2)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-78°Cから還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

#### [工程4-24-2]

本工程は、化合物(4-24-2)とホルムアルデヒド等価体と反応させ、化合物(4-24-3)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、リチウム

ジイソプロピルアミド等の塩基により化合物(4-24-2)の水素原子を引き抜き、ついでパラホルムアルデヒドとを反応させることにより化合物(4-24-3)を得ることができる。強塩基は化合物(4-24-2)に対して1当量から2当量用いる。ホルムアルデヒド等価体は化合物(4-24-2)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-78°Cから還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

#### [工程4-24-3]

本工程は、化合物(4-24-3)の水酸基を脱離基に変換して化合物(4-24-4)を得る工程である。

Lがメタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基等の場合、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、例えば、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、化合物(4-24-3)およびメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等のスルホン酸ハライドを反応させることにより化合物(4-24-4)を得ることができる。有機塩基は化合物(4-24-3)に対して1当量から3当量用いる。スルホン酸ハライドは化合物(4-24-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0°Cから還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

Lが臭素原子またはヨウ素原子の場合、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、トリフェニルホスフィン存在下、化合物(4-24-3)に、例えば、四臭化炭素、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド等のハロゲン化剤を作用させることにより化合物(4-24-4)を得ることができる。トリフェニルホスフィンは化合物(4-24-3)に対して1当量から2当量用いる。ハロゲン化剤は化合物(4-24-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0°Cから室温であり、反応時間は10分から24時間である。

#### [工程4-24-4]

本工程は、化合物(4-24-4)と化合物(4-24-6)とを反応させて化合物(4-24-1)を得る工程である。例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、例えば、水素化ナトリウム等の塩基を用いて化合物(4-24-4)の水素原子を引き抜き、化合物(4-24-6)と反応させることにより化合物(4-24-1)を得ることができる。化合物(4-24-6)は化合物(4-24-4)に対して1当量から10当量用いる。塩基は化合物(4-24-4)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は0°Cから還流温

度であり、反応時間は10分から24時間である。

- [0144] 本発明に係る化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤等を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明に係る化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油;例えば、流動パラフィン、スクワラン、固体パラフィン等の炭化水素;例えば、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油;例えば、セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール;シリコン樹脂;シリコン油;例えば、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤;例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロドン、メチルセルロース等の水溶性高分子;例えば、エタノール、インプロパノール等の低級アルコール;例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトール等の多価アルコール;例えば、グルコース、ショ糖等の糖;例えば、無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウム等の無機粉体、精製水等があげられる。賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターク、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等が、結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロー

ス、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン等が、崩壊剤としては、例えば、澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、例えば、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明に係る化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤等を加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば、動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水等の原料が挙げられ、さらに必要に応じ、例えば、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料等を添加することができるが、本発明に係る外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

- [0145] 本発明に係る化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の剤として製剤化し、投与することができる。
- [0146] 本発明に係る医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の

種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差等により著しく異なるが、経口剤の場合は、通常成人として1日あたり、1—1000mg、好ましくは10—2000mgを1日1—数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常成人として1日あたり、通常0.1mg—10000mgであり、好ましくは1mg—2000mgである。

[0147] 本発明に係る化合物が抗マラリア活性を有することは、WO 2004/048567に記載の通り、熱帯熱マラリア原虫*Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) のGWT1 (PfGWT1) 蛋白質をコードするマラリア原虫遺伝子と比較して、AT含率を低下させた縮重変異DNAを挿入した発現ベクターを、GWT1遺伝子欠失真菌に導入し、被検化合物を作用させることによって検定する。以下、具体的に説明する。

マラリア原虫のGWT1蛋白質をコードするマラリア原虫遺伝子と比較してAT含率が低下した縮重変異DNA配列を、WO 2004/048567に記載の通り、GWT1蛋白質のアミノ酸配列を元に逆翻訳し、各アミノ酸の取り得るコドン配列をリストアップして、その中からAT含率が低く、発現させる宿主において使用頻度の高いコドンを選択することにより設計する。好ましくは、WO 2004/048567の配列番号5に記載の配列 (optimized PfGWT1 (opfGWT1)) である。

設計した縮重変異DNAは、当業者に周知の方法で合成することができる。本発明の縮重変異DNAは、例えば、設計した塩基配列を基に、市販のDNA合成機を使用して合成する。

GWT1遺伝子欠失真菌は、例えば相同組換えの技術を使って、GWT1遺伝子に無関係なDNA、例えば、選択マーカー等を挿入することにより、真菌由来のGWT1遺伝子を欠失させて製造できる。具体的には、*Schizosaccharomyces pombe* (*S. pombe*) のhis5遺伝子またはカナマイシン耐性遺伝子 (Longtine et al, Yeast, 14: 953—961, 1998) をGWT1遺伝子に相同的な塩基配列 (50塩基以上70塩基以下) を含むプライマーで增幅した選択マーカーカセットを酵母に導入することで製造できる。なお、真菌のGWT1遺伝子はWO 02/04626に記載されている。

上記縮重変異DNAが導入されたGWT1遺伝子欠失真菌は、該縮重変異DNAが挿

入された発現ベクターを該真菌に導入することで作製できる。ベクターとしては、*S. cerevisiae*ではpRS316およびYEp351など、*S. pombe*ではpcLやpALSKなどを用いることができる。

本発明に係る化合物の、PfGWT1蛋白質に対する抑制活性は、上記真菌を培養し、被検化合物を添加して上記真菌の増殖を測定することにより検定する。具体的には、通常の培養条件下、すなわち、YPD培地(Yeast extract-polypeptone-dextrose培地)等の液体培地中または寒天培地上に真菌を接種し25°Cから37°Cで4時間から72時間程度培養し、縮重変異DNAが導入されたGWT1欠失真菌の増殖を測定する。また、増殖は、真菌の培養液の濁度、寒天培地上に形成されたコロニー数またはスポットの大きさや濃さを指標に測定できる。真菌の増殖を阻害する化合物が、PfGWT1蛋白質に対する抑制活性を有するものと判断される。

本発明に係る化合物の、マラリア原虫を用いたマラリア原虫の増殖に対する効果は、Brobey R. K. B., Sano G., Itoh F., Aso K., Kimura M., Mitamura T. and Horii T. Recombinant Plasmodium falciparum dihydrofolate reductase-based invitro screen for antifolate antimalarials. Mol. Biochem. Parasitol. 81: 225–237, 1996に記載の方法により、行うことができる。

## 実施例

### [0148] 実施例1. opfGWT1発現酵母を用いた抗マラリア剤の活性測定

マラリア原虫GWT1遺伝子を発現するopfGWT1発現酵母を用いて、抗マラリア活性を持つ化合物をスクリーニングした。opfGWT1発現酵母は、WO 2004/048567のExample 1～Example 3に記載の方法に従って作製した。

被検化合物を、最終の最高濃度が25 μg/mlとなるようSD培地(Sabouraud-dextrose培地)にて2倍系列希釈し96穴プレートに50 μl/wellとなるよう分注した。ここにopfGWT1発現酵母のovernight培養液を1000分の一希釈したものを50 μl/well添加し、30°Cにて2日間保温した後、660nmの濁度を測定した。

被検化合物が酵母細胞の増殖を抑制し、濁度(660nm)が0.1以下になった最小の被検化合物濃度を最小増殖阻止濃度(MIC: Minimum inhibitory concentration)として算出し、表1に示した。

[0149] [表1]

参考例	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
	opfGWT1発現酵母
A-4	6. 25
A-73	6. 25
A-182	6. 25
A-188	6. 25
A-66	12. 5
A-72	12. 5
A-98	12. 5
A-67	12. 5
A-68	12. 5
A-64	12. 5
A-168	12. 5
A-173	12. 5
E-65	25. 0
A-123	25. 0
A-69	25. 0
A-6	25. 0
A-54	25. 0
A-105	25. 0
A-177	25. 0

[0150] 表1に示す化合物は、いずれもopfGWT1発現酵母に対して25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下MICを与えた。

以上の結果から、これらopfGWT1発現酵母の増殖を抑制する化合物は、熱帯熱マラリア原虫GWT1を阻害していることが示唆された。WO 2004/048567のExample 4に示される通り、opfGWT1発現酵母の増殖を抑制し熱帯熱マラリア原虫GWT1を阻害すると考えられる化合物が、熱帯熱マラリア原虫の赤血球培養系にて抗マラリア活性を示したことから、同様にopfGWT1発現酵母の増殖を抑制する化合物についても、抗マラリア活性を有すると考えられた。

#### [参考例]

[0151] 本発明に係る化合物は、例えば以下の製造例および参考例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明に係る化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

[0152] 製造例A-1. 2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド

2, 6-ジクロロ-ニコチニックアシッド(0. 38g, 2mmol)およびヨウ化銅(I) (720m

g, 3. 8mmol)を−78°Cで封管中の液体アンモニア(約20mL)に加え、25時間加温(油浴の温度は115°C)した。油浴の温度を125°Cに上げ、さらに14時間30分加温した。反応混合物を室温に戻し、アンモニアを留去した。メタノールを加えて不溶物を濾去し、ろ液を濃縮して標記化合物(0. 25g, 1. 45mmol, 72%)を固体として得た。

$^1\text{H}$ —NMR Spectrum (DMSO—d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.63 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.55 (2H, brs), 8.02 (1H, d, J=8.0 Hz).

[0153] 製造例A—2. 2—アミノニコチニックアシッド メチルエステル

2—アミノニコチニックアシッド(10. 0g, 72. 4mmol)をメタノール(200mL)および硫酸(10mL)の混合溶液に溶解し、加熱還流下35時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(5. 26g, 34. 6mmol, 48%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ —NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.89 (3H, s), 6.63 (1H, ddd, J=1.1, 4.8, 7.7Hz), 8.13 (1H, dd, J=1.6, 7.7Hz), 8.22 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz).

[0154] 製造例A—3. 2—アミノ—5—ニトロニコチニックアシッド メチルエステル

製造例A—2に記載の2—アミノニコチニックアシッド メチルエステル(1. 00g, 6. 57mmol)を0°Cで硝酸(0. 7mL)および硫酸(2. 6mL)の混合溶液に溶解し、0°Cで40分、室温で19時間攪拌した後、さらに70°Cで4時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。残渣にメタノールを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(459mg, 2. 33mmol, 35%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ —NMR Spectrum (DMSO—d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.86 (3H, s), 8.14 (1H, brs), 8.62 (1H, brs), 8.68 (1H, d, J=2.7Hz), 9.04 (1H, d, J=2.9Hz).

[0155] 製造例A—4. 2—アミノ—6—クロロニコチニックアシッド

2, 6—ジクロロニコチニックアシッド(40g(純度90%), 0. 19mol)、アセトアミド(80

g, 1. 4mol)、炭酸カリウム(78g, 0. 56mol)、塩化銅(I)(0. 93g, 9. 4mmol)およびキシレン(80mL)の混合物にトリス(2-(2-メキシエトキシ)エチル)アミン(3. 0 mL, 9. 4mmol)を加え、145°Cで終夜攪拌した。放冷後、反応液に塩化銅(I)(0. 46g, 4. 6mmol)を加え、145°Cで終夜攪拌した。反応液を105°Cに冷却した後、水(100mL)を加え、同温で1時間攪拌し、室温まで放冷した。5N塩酸(150mL)を加え、クエン酸水溶液で中和後、酢酸エチルを加えセライトを用いてろ過した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、酢酸エチル-ヘキサン系より再結晶を行い、標記化合物(1. 4g, 8. 3mmol, 4. 5%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.61 (1H, d, J=8.1Hz), 7.53 (2H, brs), 8.01 (1H, d, J=8.1Hz).

[0156] 製造例A-5. 2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-ニコチニックアシッド

エチレングリコール(0. 50mL)に水素化ナトリウム(70mg, 1. 7mmol, 60% in oil)、触媒量のヨウ化銅(I)および2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド(30mg, 0. 17mmol)を加え、110°Cで3時間攪拌後、さらに80°Cで終夜攪拌した。放冷後、反応液に水、ジエチルエーテルおよびアンモニア水溶液を加え分配し、水層をクエン酸で中和後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物(14mg)を得た。

[0157] 製造例A-6. 2-アミノ-6-エトキシ-ニコチニックアシッド

エタノール(0. 50mL)および2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド(30mg, 0. 17mmol)から製造例A-5と同様の手法により、標記化合物(35mg)を得た。

[0158] 製造例A-7. 2-アミノ-6-イソプロポキシ-ニコチニックアシッド

イソプロパノール(0. 50mL)および2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド(30mg, 0. 17mmol)から製造例A-5と同様の手法により、標記化合物(60mg)を得た。

[0159] 製造例A-8. 2-アミノ-6-クロロ-ニコチニン酸 メチル エステル

メタノール(50mL)に氷冷下で濃硫酸(25mL)と製造例A-1(またはA-4)に記

載の2-アミノ-6-クロロニコチン酸(4.3g, 25mmol)を加え、70°Cで5時間攪拌した。放冷後、炭酸水素ナトリウム(90g)水溶液を加えて中和した。生成した固体をろ過し標記化合物(3.2g, 17mmol, 68%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.88(3H, s), 6.62(1H, d, J=8.2Hz), 8.05(1H, d, J=8.1Hz).

[0160] 製造例A-9. トリブチルメキシメチルースズ

ジイソプロピルアミン(9.4mL, 67mmol)、テトラヒドロフラン(150mL)の混合物に-78°Cでn-ブチルリチウム(2.4M n-ヘキサン溶液、25mL, 61mmol)を滴下し、同温で30分間攪拌した。同温で水素化トリブチルスズ(16mL, 61mmol)を滴下後、氷冷下30分間攪拌した。反応液を-78°Cとし、クロロメチル メチル エーテル(4.6mL, 61mmol)を滴下後、徐々に室温まで昇温した。反応液に水(100mL)を加え、ジエチルエーテル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溜去した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=30/1)にて精製し、標記化合物(18g, 0.52mmol, 86%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.88–0.93(15H, m), 1.26–1.35(6H, m), 1.47–1.55(6H, m), 3.30(3H, s), 3.71(2H, t, J=6.8Hz).

[0161] 製造例A-10. 2-アミノ-6-メキシメチルニコチン酸 メチル エステル

製造例A-8に記載の2-アミノ-6-クロロニコチン酸 メチル エステル(1.4g, 7.6mmol)、製造例A-9に記載のトリブチルメキシメチルースズ(3.1g, 9.1mmol)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(440mg, 0.38mmol)、N-メチルピロリジノン(20mL)の混合物を130°Cで3.5時間攪拌した。反応液を放冷し、氷冷下フッ化カリウム水溶液と酢酸エチルを加え、セライトを用いてろ過した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、標記化合物(0.93g, 4.7mmol, 63%)を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.47(3H, s), 3.88(3H, s), 4.41(2H, s), 6.74(1H, d, J=7.9Hz), 8.14(1H, d, J=7.9Hz).

[0162] 製造例A-11. 2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチン酸

製造例A-10に記載の2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチン酸 メチル エステル(2. 9g, 15mmol)、テトラヒドロフラン(30mL)、メタノール(7. 5mL)、水(7. 5mL)の混合物に、水酸化リチウム1水和物(1. 2g, 29mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸(1. 7mL, 29mmol)を加え、減圧下溶媒溜去した。シリカゲルを用いてろ過(メタノール/酢酸エチル=1/3)し、減圧下溶媒溜去後、残渣を水で洗浄し、標記化合物(2. 1g, 12mmol, 80%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.32(3H, s), 4.29(2H, s), 6.61(1H, d, J=7.9Hz), 7.16(2H, br s), 8.02(1H, d, J=7.9Hz).

[0163] 製造例A-12. 2-(2-シアノエチル)-3, 3-ジアミノプロペノイックアシッド エチルエステル

(1-エトキシホルムイミドイル)1-アセティックアシッド エチルエステル塩酸塩(50g, 0. 26mol)をアンモニアーエタノール溶液(300mL; 室温にて、アンモニアガスをエタノールに飽和させて調製した)に懸濁し、室温にて4時間攪拌した。反応終了後、析出した塩を濾去、そのろ液を室温にて1/3の量になるまで減圧濃縮した。このろ液に塩酸-メタノール(130mL; 塩酸含有量7. 5%)を加え、減圧濃縮することにより3, 3-ジアミノ-アクリリックアシッド エチルエステル塩酸塩(40g, 0. 24mol, 92%)を固体として得た。

得られた3, 3-ジアミノ-アクリリックアシッド エチルエステル塩酸塩(2. 2g, 13. 2mmol)をテトラヒドロフラン(40mL)に懸濁し、トリエチルアミン(2mL, 14. 3mmol)およびアクリロニトリル(1. 2mL, 19. 3mmol)を加え、6時間加熱還流した。反応終了後、生じたトリエチルアミン塩酸塩を濾去し、ろ液を濃縮して標記化合物(0. 6g, 3. 3mmol, 25%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 2.42-2.49 (2H, m), 2.50-2.57 (2H, m), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 4.22 (2H, brs), 6.45 (2H, brs).

[0164] 製造例A-13. 2, 6-ジアミノ-4, 5-ジヒドロニコチニックアシッド エチルエステル

製造例A-12に記載の2-(2-シアノエチル)3, 3-ジアミノプロペノイックアシッ

ド エチルエステル(0. 55g, 3mmol)のテトラヒドロフラン(7mL)溶液を水素化ナトリウム(208mg, 5. 2mmol, 60% in oil)のテトラヒドロフラン(7mL)懸濁液に滴下し、加熱還流下、19時間20分攪拌した。反応終了後、反応液を冰水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標記化合物の粗精製物(0. 188g, 1mmol, 34%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.27 (3H, t, J=7.2Hz), 2.28–2.34 (2H, m), 2.46–2.52 (2H, m), 4.14 (2H, q, J=7.2Hz).

[0165] 製造例A-14. 2, 6-ジアミノニコチニックアシッド エチルエステル

製造例A-13に記載の2, 6-ジアミノ-4, 5-ジヒドロニコチニックアシッド エチルエステル(4. 5g, 24. 6mmol)のテトラヒドロフラン(300mL)溶液に2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン(5. 6g, 24. 7mmol)を加え、室温で40分攪拌した。次に反応液を濃縮して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して目的物の固体を得た。この固体をヘキサンで洗い、乾燥して標記化合物(3. 1g, 17. 1mmol, 69. 5%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.35 (3H, t, J=7.2Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2Hz), 4.60 (2H, brs), 5.82 (1H, d, J=8.4Hz), 7.90 (1H, d, J=8.4Hz).

[0166] 製造例A-15. 2, 6-ジアミノニコチニックアシッド

製造例A-14に記載の2, 6-ジアミノニコチニックアシッド エチルエステル(2g, 11mmol)をエタノール(15mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(15mL)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、エタノールを留去して濃縮し、残留物を氷冷し、1N塩酸で中和した。析出した固体を濾取し、水洗した後、乾燥して標記化合物(1.72g, 11mmol, 定量的)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.70 (1H, d, J=8.4Hz), 6.31 (2H, brs), 6.58–7.12 (1H, brs), 7.62 (1H, d, J=8.4Hz).

[0167] 製造例A-16. 2-アミノ-6-ビニルニコチニックアシッド メチルエステル

2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド メチルエステル(2. 95g, 15. 8mmol)、ビニルトリ-n-ブチルチニ(5. 01g, 15. 8mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1. 83g, 1. 58mmol)をキシレン(15mL)に懸濁させ、130

℃で1時間加温した。反応混合物を室温に戻し、水と酢酸エチルを加え、その混合物をセライトを用いてろ過した後、そのろ液を分配した。その有機層を分離し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(1.87g, 10.5mmol, 66%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.81 (3H, s), 5.54 (1H, dd, J=1.6, 10.4 Hz), 6.24 (1H, dd, J=1.6, 17.2 Hz), 6.65 (1H, dd, J=10.4, 17.2 Hz), 6.76 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.16 (1H, brs), 8.04 (1H, d, J=8.0 Hz).

[0168] 製造例A-17. 2-アミノ-6-(2-シアノ-エチル)-ニコチニックアシッド メチルエステル

2-アミノ-6-ビニル-ニコチニックアシッド メチルエステル(760mg, 4.26mmol)のテトラヒドロフラン(76mL)溶液に、食塩-冰浴冷却下、内温-5℃以下でジエチルアルミニウムシアニドのトルエン溶液(12.8mL, 12.8mmol)を滴下し、その後徐々に室温に戻し終夜攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(180mg, 0.878mmol, 21%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.80 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.97 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.88 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=8.0 Hz) 8.07 (1H, d, J=8.0 Hz).

[0169] 製造例A-18. 2-アミノ-6-(2-シアノ-エチル)-ニコチニック アシッド

2N-水酸化ナトリウム溶液(5mL)とメタノール(5mL)の混合溶媒に2-アミノ-6-(2-シアノ-エチル)-ニコチニックアシッド メチルエステル (90mg, 0.439mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。その混合溶液を5N-塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物(68mg, 0.355mmol, 81%)を黄褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.86 (4H, bs), 6.54 (1H, d, J=8.0Hz), 7.18 (2H, bs), 7.98 (1H, d, J=8.0Hz).

[0170] 製造例A-19. 2-アミノ-6-(2-エトキシ-ビニル)-ニコチニックアシッド メチルエステル

エチルエチニルエーテル(3. 6g, 25. 7mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、氷冷下カテコールボラン(3. 08g, 25. 7mmol)を加えた。すぐに冷浴を取り除き、その反応混合液を室温まで戻し、ついで加熱還流下において1. 5時間攪拌した。その反応混合液を室温まで戻し、その混合液に2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド メチルエステル(1. 6g, 8. 57mmol)、水酸化ナトリウム粉末(1. 13g, 28. 3mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0. 99g, 0. 857mmol)そしてジオキサン(20mL)を加え、加熱還流下において2時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(1. 30g, 5. 85mmol, 68%)を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.27 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.77 (3H, s), 3.95 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.75 (1H, d, J=12.8 Hz), 6.49 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.02 (2H, br s), 7.63 (1H, d, J=12.8Hz), 7.89 (1H, d, J=8.4Hz).

[0171] 製造例A-20. 2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエチル)-ニコチニックアシッド メチルエステル

2-アミノ-6-(2-エトキシビニル)-ニコチニックアシッド メチルエステル(1. 07g, 4. 81mmol)を5N-塩酸(25mL)、エタノール(20mL)そしてテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、加熱還流下において3時間攪拌した。その反応混合物を室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、その反応混合物にソジウムボロハイドライド(1g, 26. 5mmol)を加え、室温にて20分間攪拌した。その反応混合液に酢酸エチルを加え、セライトを用いたろ過を行った。そのろ液を分配した。その有機層を分離し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(350mg, 1. 92mmol, 40%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.72 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.71 (2H, q, J=6.8Hz), 3.79 (3H, s), 4.66 (1H, t, J=6.8Hz), 6.53 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.12 (2H, brs), 7.95 (1H, d, J=8.0Hz).

[0172] 製造例A-21. 2-アミノ-6-(2-フルオロエチル)-ニコチニックアシッド メチルエステル

(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)スルファー トリフルオライド(2.39g, 10.8mmol)のジクロロメタン溶液(30mL)をドライアイス-メタノール浴で冷却し、2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエチル)-ニコチニックアシッド メチルエステル(50mg, 0.255mmol)を滴下した。滴下後すぐに冷浴を取り除き徐々に室温に戻した。反応溶液に、水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を分離し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(4mg, 0.020mmol, 7.9%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.97 (2H, td, J=6.0, 26.0 Hz), 3.80 (3H, s), 4.77 (2H, td, J=6.0, 47.2 Hz), 6.58 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.16 (2H, bs), 8.00 (1H, d, J=8.0 Hz).

[0173] 製造例A-22. 2-アミノ-6-(2-フルオロ-エチル)-ニコチニックアシッド  
2-アミノ-6-(2-フルオロ-エチル)-ニコチニックアシッド メチルエステル(77mg, 0.387mmol)を2N-水酸化ナトリウム水溶液(5mL)とメタノール(5mL)に溶解し室温で20分間攪拌した。その混合溶液を5N-塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、溶媒を減圧留去して標記化合物(64mg, 0.348mmol, 90%／純度65%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.97 (2H, td, J=6.0, 26.0 Hz), 4.77 (2H, td, J=6.0, 47.2 Hz), 6.57 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.98 (1H, d, J=8.0 Hz).

[0174] 製造例A-23. トリブチル-エトキシメチルースズ  
製造例A-9と同様の方法で、クロロメチル エチル エーテル(1.1mL, 12mmol)から標記化合物(2.8g, 8.0mmol, 67%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.87-0.92(15H, m), 1.16(3H, t, J=7.0Hz), 1.26-1.35(6H, m), 1.43-1.55(6H, m), 3.36(2H, q, J=7.0Hz), 3.74(2H, t, J=6.5Hz).

[0175] 製造例A-24. 2-アミノ-6-エトキシメチル-ニコチニック アシッド メチル エステル

製造例A-10と同様の方法で、製造例A-23に記載のトリブチル-エトキシメチル-スズ(2.0g, 6.3mmol)と製造例A-8に記載の2-アミノ-6-クロロ-ニコチニック アシッド メチル エステル(0.80g, 4.3mmol)から標記化合物(0.35g, 1.

7mmol, 39%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.28(3H, t, J=7.0Hz), 3.61(2H, q, J=7.0Hz), 3.88(3H, s), 4.45(2H, s), 6.41(2H, br s), 6.78(1H, d, J=7.9Hz), 8.13(1H, d, J=8.1Hz).

[0176] 製造例A-25. 2-アミノ-6-エトキシメチル-ニコチニック アシッド

製造例A-11と同様の方法で、製造例A-24に記載の2-アミノ-6-エトキシメチル-ニコチニック アシッド メチル エステル (330mg, 1.6mmol)から標記化合物(180mg, 0.92mmol, 57%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.15(3H, t, J=7.1Hz), 3.51(2H, q, J=7.0Hz), 4.33(2H, s), 6.64(1H, d, J=7.9Hz), 8.02(1H, d, J=7.9Hz).

[0177] 製造例A-26. トリブチル-イソプロポキシメチルースズ

イソプロパノール(2mL)とテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、氷冷下水素化ナトリウム(66%, 58mg, 1.6mmol)を加えた後、室温で20分間攪拌した。反応液に氷冷下、文献(Synthetic Communications, Vol. 24, No. 8, pp. 1117-1120)に準じて合成されるトリブチル-ヨードメチルースズ(230mg, 0.53mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を滴下後、N, N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水(20mL)とジエチルエーテル(50mL)に分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=30:1)にて精製し、標記化合物(63mg, 0.17mmol, 32%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.87-0.91(15H, m), 1.11(6H, d, J=6.0Hz), 1.26-1.35(6H, m), 1.47-1.53(6H, m), 3.28-3.31(1H, m), 3.69(2H, t, J=7.6Hz).

[0178] 製造例A-27. プトキシメチル-トリブチルースズ

製造例A-26と同様の方法で、トリブチル-ヨードメチルースズ(250mg, 0.58mmol)から標記化合物(220mg, 0.58mmol, 99%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.87-0.93(18H, m), 1.26-1.38(8H, m), 1.47-1.55(8H, m), 3.30(2H, t, J=6.5Hz), 3.73(2H, t, J=6.5Hz).

[0179] 製造例A-28. トリブチル-プロポキシメチルースズ

製造例A-26と同様の方法で、トリブチル-ヨードメチルースズ(280mg, 0.65m

mol)から標記化合物(230mg, 0. 63mmol, 97%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.87–0.91(18H, m), 1.26–1.35(6H, m), 1.47–1.58(8H, m), 3.27(2H, t, J=6.5Hz), 3.73 (2H, t, J=6.5Hz).

[0180] 製造例A+−1. ソジウム 4−(((2−アミノピリジン−3−カルボニル)−アミノ)−メチル)−フェノレート

4−ヒドロキシベンズアルデヒド(10g, 81. 9mmol)のメタノール(45mL)溶液に、ラネーニッケル(3g)および7Nアンモニア水溶液(45mL)を加え、水素雰囲気下(1気圧)、室温で21時間攪拌した。反応液をセライト濾過して触媒を除去し、ろ液を濃縮し、4−アミノメチルフェノール(10g、定量的)を薄緑色固体として得た。

次に、2−アミノニコチニックアシッド(3. 0g, 21. 7mmol)のN, N−ジメチルホルムアミド(30mL)溶液を氷水で冷却し、1−ヒドロキシベンゾトリアゾール(3. 51g, 26mmol)、(3−ジメチルアミノプロピル)−エチルカルボジイミド(4. 04g, 26mmol)および得られた4−アミノメチルフェノール(3. 0g, 21. 7mmol)のN, N−ジメチルホルムアミド(20mL)溶液を加え、その温度で18時間攪拌した。反応液を食塩水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、NIHシリカゲルを用いて濾過を行い、ろ液を濃縮した。残渣をメタノール(90mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム(17. 8mL, 17. 8mmol)を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、標記化合物(5. 66g)を淡黄色固体として得た。

[0181] 製造例A+−2. (6−アミノ−5−((5−(3−フルオロフェノキシ)−チオフェン−2−イルメチル)−カルバモイル)−ピリジン−2−イル)−カルバミックアシッド tert−ブチルエステル

6−アミノニコチニックアシッド(270mg, 2. 0mmol)およびC−(5−(3−フルオロフェノキシ)チオフェン−2−イル)メチルアミン(400mg, 1. 8mmol)のN, N−ジメチルホルムアミド(10mL)溶液にベンゾトリアゾール−1−イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(870mg, 2. 0mmol)およびトリエチルアミン(0. 50mL, 3. 6mmol)を加え、60°Cで30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え、溶媒を

減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、6-アミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルニコチナミド(270mg, 0.79mmol, 43.9%)を得た。

得られた6-アミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルニコチナミド(270mg, 0.79mmol)にジ-tert-ブチルジカルボネート(210mg, 0.94mmol)およびtert-ブチルアルコール(15mL)を加え、室温で16.5時間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1ついで1:1)で精製し、標記化合物(250mg, 0.54mmol, 68.3%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.46 (9H, s), 4.52 (2H, d, J=5.6Hz), 6.55-6.59 (1H, m), 6.78-6.82 (1H, m), 6.88-7.00 (4H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.85 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.70 (1H, s), 9.14 (1H, t, J=5.6Hz), 10.1 (1H, s).

[0182] 製造例A+-3. (6-アミノ-5-((5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-メチルカルバミックアシッド tert-ブチルエステル

製造例A+-2に記載の(6-アミノ-5-((5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル(125mg, 0.27mmol)とヨウ化メチル(43mg, 0.29mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、水素化ナトリウム(12mg, 0.29mmol, 60% in oil)を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1ついで2:1)で精製し、標記化合物(87mg, 0.19mmol, 70.5%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.46 (9H, s), 3.31 (3H, s), 4.53 (2H, d, J=5.6Hz), 6.57 (1H, d, J=3.6Hz), 6.81 (1H, d, J=3.6Hz), 6.86-7.00 (3H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.80 (1H, d, J=

2.0Hz), 9.22 (1H, t, J=5.6Hz).

[0183] 製造例A+−4. (6−アミノ−5−((5−ベンジル−チオフェン−2−イルメチル)−カルバモイル)−ピリジン−2−イル)−カルバモイルメチル−カルバミックアシッド tert−ブチルエステル

6−アミノニコチニックアシッド(340mg, 2. 4mmol)および製造例42に記載のC−(5−ベンジル−チオフェン−2−イル)−メチルアミン(450mg, 2. 2mmol)のN, N−ジメチルホルムアミド(5mL)溶液にベンゾトリアゾール−1−イル−トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1. 1g, 2. 4mmol)およびトリエチルアミン(0. 62mL, 4. 4mmol)を加え、60°Cで1時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、6−アミノ−N−(5−ベンジル−チオフェン−2−イルメチル)−ニコチナミド(210mg, 0. 65mmol, 29. 5%)を得た。

次に、製造例A+−2と同様の手法により、得られた6−アミノ−N−(5−ベンジル−チオフェン−2−イルメチル)−ニコチナミド(210mg, 0. 65mmol)から(5−((5−ベンジル−チオフェン−2−イルメチル)−カルバモイル)−ピリジン−2−イル)−カルバミックアシッド tert−ブチルエステル(120mg, 0. 28mmol, 43. 0%)を無色油状物として得た。

この油状物(60mg, 0. 14mmol)のN, N−ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に水素化ナトリウム(6. 8mg, 0. 14mmol, 60% in oil)およびブロムアセトアミド(23mg, 0. 16mmol)を加え、室温で25時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を減圧濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製し、標記化合物(23mg, 0. 047mmol, 33. 5%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H−NMR Spectrum (DMSO−d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.43 (9H, s), 4.04 (2H, s), 4.49−4.54 (4H, m), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 6.79 (1H, d, J=3.6Hz), 6.94 (1H, s), 7.16−7.30 (5H, m), 7.38 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=8.8Hz), 8.10−8.16 (1H, m), 8.68−8.73 (1H, m),

9.13 (1H, t, J=5.6Hz).

[0184] 製造例A+—5. 6—クロロ—N—(1—(3—フルオロ—ベンジル)—1—H—ピロー  
ル—3—イルメチル)—ニコチナミド

6—クロロ—ニコチニックアシッド(100mg, 0. 58mmol)、トリエチルアミン(0. 194 mL, 1. 39mmol)およびベンゾトリアゾール—1—イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(308mg, 0. 696mmol)をN, N—ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解させ、製造例59に記載のC—(1—(3—フルオロ—ベンジル)—1H—ピロール—3—イル)—メチルアミン(142mg, 0. 695mmol)を加え、室温で15時間10分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(0. 14g, 0. 39mmol, 67%)を得た。

<sup>1</sup>H—NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.42 (2H, d, J=4.8Hz), 5.02 (2H, s), 5.99—6.09 (1H, m), 6.16—6.18 (1H, m), 6.56 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.57 (1H, brs), 6.64—6.68 (2H, m), 6.78—6.83 (1H, m), 6.91—6.94 (1H, m), 6.96—7.02 (1H, m), 7.27—7.33 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=8.0 Hz).

[0185] 製造例A+—6. 2—(エトキシメチル—アミノ)—N—(5—フェノキシ—チオフェン—2—イルメチル)—ニコチナミド

2—アミノニコチニックアシッド(3245mg, 23. 49mmol)のN, N—ジメチルホルムアミド(200mL)溶液に、製造例24に記載のC—(5—フェノキシ—チオフェン—2—イル)メチルアミン(5305mg, 25. 84mmol)、ベンゾトリアゾール—1—イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(12. 49g, 28. 19mmol)およびトリエチルアミン(7. 86mL, 56. 38mmol)を加え、室温にて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、そして飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去して、2—アミノ—N—(5—フェノキシ—チオフェン—2—イルメチル)—ニコチナミド(4999mg, 15. 36mmol, 65%)を粗生成物として得た。

得られた2—アミノ—N—(5—フェノキシ—チオフェン—2—イルメチル)—ニコチナ

ミド(602mg, 1. 85mmol)のエタノール(40mL)溶液に、5, 5-ジメチルヒダントイン(260mg, 2. 04mmol)、37%ギ酸水溶液(3. 00mL, 23. 6mmol)を加え加熱還流下、1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(430mg, 1. 12mmol, 61%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.03 (3H, t, J=6.8Hz), 3.41 (2H, q, J=6.8Hz), 4.48 (2H, d, J=5.6Hz), 4.90 (2H, d, J=7.2Hz), 6.49 (1H, d, J=3.6Hz), 6.68 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.77 (1H, d, J=3.6Hz), 7.06-7.14 (3H, m), 7.33-7.38(2H, m), 7.94 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.19 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.91 (1H, t, J=7.2Hz), 9.16-9.20 (1H, m).

[0186] 製造例A+-7. 2-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

2-クロロニコチニックアシッド(1182mg, 7. 50mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液に、製造例24に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)メチルアミン(1693mg, 8. 25mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(3987mg, 9. 0mmol)およびトリエチルアミン(2. 5mL, 18. 0mmol)を加え、60°Cにて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(1181mg, 3. 43mmol, 46%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.51(2H, d, J=5.2Hz), 6.52 (1H, d, J=3.6Hz), 6.80 (1H, d, J=3.6Hz), 7.07-7.16 (3H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.47 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.87 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.46 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 9.20 (1H, t, J=5.2Hz).

[0187] 製造例A+-8. N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-(エトキシメチル-アミノ)-ニコチナミド

6-アミノニコチニックアシッド(130mg, 0. 941mmol)および製造例1に記載の4-ベンジルオキシ-ベンジルアミン(201mg, 0. 941mmol)のN, N-ジメチルホ

ルムアミド(5mL)溶液に、ベンゾトリアゾールー1ーイルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(624mg, 1. 41mmol)およびトリエチルアミン(394  $\mu$ l, 2. 82mmol)を加え、80°Cで40分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加え、白色の不溶物をろ取し、6-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-ニコチナミド(202mg, 0. 606mmol, 64%)を得た。

得られた6-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-ニコチナミド(200mg, 0. 556mmol)のエタノール(10mL)溶液に5, 5-ジメチルイミダゾリン-2, 4-ジオン(85mg, 0. 66mmol)および37%ホルムアルデヒド水溶液(1mL)を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2回水洗した。有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(95mg, 0. 243mmol, 40%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.20 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.56 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.84 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.68 (1H, brs), 6.14 (1H, brs), 6.62 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.96 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.22-7.35 (4H, m), 7.27-7.44 (3H, m), 7.93 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 8.54 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

[0188] 製造例A-9. 2-アミノ-5-ニトロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-3に記載の2-アミノ-5-ニトロ-ニコチニックアシッド メチルエステル(48. 4mg, 0. 245mmol)、水酸化リチウム 一水和物(10. 3mg, 0. 245mmol)をテトラヒドロフラン(1mL)、メタノール(0. 1mL)および水(0. 1mL)の混合溶媒に溶解し、室温で17時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、2-アミノ-5-ニトロ-ニコチニックアシッドをリチウム塩として得た。

続いて、得られた2-アミノ-5-ニトロ-ニコチニックアシッドのリチウム塩、C-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン(60mg, 0. 29mmol)、ベンゾトリアゾールー1ーイルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(162mg, 0. 367mmol)およびトリエチルアミン(103  $\mu$ l, 0. 735mmol)をN,

N-ジメチルホルムアミド(2.0mL)に溶解し、室温で6時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(87mg, 0.24mmol, 96%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.49 (2H, d, J=5.5Hz), 6.50 (1H, d, J=3.7Hz), 6.80 (1H, d, J=3.1Hz), 7.08 (2H, d, J=7.7Hz), 7.13 (1H, t, J=7.5Hz), 7.37 (2H, t, J=7.5Hz), 8.76 (1H, d, J=2.2Hz), 8.96 (1H, d, J=1.7Hz), 9.51 (1H, t, J=5.5Hz).

[0189] 製造例A+-10. 2, 5-ジアミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A+-9に記載の2-アミノ-5-ニトロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(74mg, 0.20mmol)、鉄粉(56mg, 1.0mmol)および塩化アンモニウム(21mg, 0.40mmol)をエタノール(2mL)および水(0.5mL)の混合溶媒に懸濁し、60°Cで3時間攪拌した後、90°Cで6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、セライトろ過した。ろ液を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物(54.4mg)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 341.26(MH<sup>+</sup>)

[0190] 製造例A+-11. 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-1に記載の2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド(400mg, 2.31mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.78mL, 5.6mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.23g, 2.8mmol)および製造例35に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(572mg, 2.8mmol)を加え、室温で13時間30分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(380mg, 1.05mmol, 46%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.47 (2H, d, J=6.0Hz), 6.50 (1H, d, J=4.0Hz), 6.64 (1H, d, J=8.0Hz), 6.78 (1H, d, J=4.0Hz), 7.07–7.17 (3H, m), 7.36–7.41 (2H, m), 7.53 (2H, brs), 7.93 (1H, d, J=8.0Hz), 9.11 (1H, t, J=6.0Hz).

[0191] 製造例A+–12. 2–アミノ–6–(2–アミノ–エチルアミノ)–N–(5–フェノキシ–チオフェン–2–イルメチル)–ニコチナミド

製造例A+–11に記載の2–アミノ–6–クロロ–N–(5–フェノキシ–チオフェン–2–イルメチル)–ニコチナミド(150mg, 0. 417mmol)、エタン–1, 2–ジアミン(418 μl, 6. 25mmol)をジメチルスルホキシド(2mL)およびN, N–ジイソプロピルエチルアミン(1mL)の混合溶液に溶解し、120°Cで15時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にテトラヒドロフランおよびNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、標記化合物(95mg, 0. 25mmol, 59%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.64 (2H, t, J=6.4Hz), 3.16–3.22 (2H, m), 4.41 (2H, d, J=5.7Hz), 5.70 (1H, d, J=8.6Hz), 6.48 (1H, d, J=3.8Hz), 6.67 (1H, brs), 6.72 (1H, d, J=3.8Hz), 7.02 (2H, s), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.14 (1H, t, J=7.3Hz), 7.38 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz), 7.59 (1H, d, J=8.6Hz), 8.38 (1H, t, J=5.7Hz).

[0192] 製造例A+–13. 2–アミノ–6–(2–(4–ニトロフェニルアミノ)–エチルアミノ)–N–(5–フェノキシ–チオフェン–2–イルメチル)–ニコチナミド

製造例A+–12に記載の2–アミノ–6–(2–アミノ–エチルアミノ)–N–(5–フェノキシ–チオフェン–2–イルメチル)–ニコチナミド(25mg, 65 μ mol)、4–フルオロニトロベンゼン(7. 6 μl, 71 μ mol)およびN, N–ジイソプロピルエチルアミン(22. 7 μl, 130 μ mol)をジメチルスルホキシド(0. 5mL)に溶解し、室温で3. 5時間攪拌した後、70°Cで15. 5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル–水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物(23m

g)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 505.37(MH<sup>+</sup>)

[0193] 製造例A+-14. 2-アミノ-6-(1-エトキシビニル)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A+-11に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(170mg, 0.46mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(54mg, 0.046mmol)およびキシレン(5mL)の混合物に、1-エトキシビニル(トリn-ブチル)チン(0.47mL, 1.4mmol)を加え、130°Cで2.5時間攪拌した。放冷後、反応液に水、酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、標記化合物(150mg, 0.38mmol, 82%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.42 (3H, t, J=7.0Hz), 3.93 (2H, q, J=7.0Hz), 4.35 (1H, d, J=1.8Hz), 4.65 (2H, d, J=5.3Hz), 5.37 (1H, d, J=1.8Hz), 6.30-6.32 (3H, m), 6.39 (1H, d, J=3.7Hz), 6.74 (1H, d, J=3.8Hz), 7.00 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08-7.13 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.1Hz).

[0194] 製造例A+-15. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-トリプチルスタニル-ニコチナミド

製造例A+-11に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(1.1g, 3.0mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(170mg, 0.15mmol)およびキシレン(5mL)の混合物に、ビス(トリn-ブチルチル) (9.1mL, 18mmol)を加え、135°Cで2時間攪拌した。放冷後、反応液をそのまま中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製後、得られた粗精製物を0°Cに冷却したヘキサンで洗うことにより、標記化合物(600mg, 0.98mmol, 33%)を、無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.86-0.90 (9H, m), 1.05-1.09 (6H, m), 1.27-1.36 (6H, m), 1.50-1.58 (6H, m), 4.64 (1H, d, J=5.5Hz), 6.26-6.30 (4H, m), 6.38 (1H, d, J=3.8Hz), 6.73-6.74 (2H, m), 7.08-7.12 (3H, m), 7.31-7.36 (3H

, m).

[0195] 製造例A+−16. 2−アミノ−5−ヨード−N−(5−フェノキシ−チオフェン−2−イルメチル)−ニコチナミド

製造例A+−5と同様の手法により、2−アミノニコチニックアシッド、製造例24に記載のC−(5−フェノキシ−チオフェン−2−イル)メチルアミンから得た2−アミノ−N−(5−フェノキシ−チオフェン−2−イルメチル)−ニコチナミド(250mg, 0. 768mmol)およびN−ヨードスクシンイミド(190mg, 0. 845mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、室温で16時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(45mg, 0. 10mmol, 13%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H−NMR Spectrum (DMSO−d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.45 (2H, d, J=5.7Hz), 6.49 (1H, d, J=3.7Hz), 6.77 (1H, d, J=3.8Hz), 7.08 (2H, d, J=7.7Hz), 7.13 (1H, t, J=7.3Hz), 7.23 (2H, s), 7.37 (2H, t, J=7.3Hz), 8.15 (1H, d, J=2.2Hz), 8.21 (1H, d, J=1.8Hz), 9.13 (1H, d, J=5.7Hz).

[0196] 製造例A+−17. 2−アミノ−N−(3−ヒドロキシベンジル)−ニコチナミド

製造例Q+−1と同様の手法により、製造例130に記載の3−アミノメチルフェノール(0. 60g, 4. 9mmol)および2−アミノニコチニックアシッド(0. 67g, 4. 9mmol)から標記化合物(0. 63g, 2. 6mmol, 53%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H−NMR Spectrum (DMSO−d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.34 (2H, d, J=5.9Hz), 6.56−6.61 (2H, m), 6.69−6.71 (2H, m), 7.06−7.10 (3H, m), 7.93 (1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 8.06 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz), 8.91 (1H, t, J=6.0Hz), 9.30 (1H, s).

[0197] 製造例A+−18. 2−アミノ−N−(4−ベンジルオキシ−ベンジル)−6−クロロ−ニコチナミド

製造例Q+−1と同様の手法により、製造例1に記載の4−ベンジルオキシ−ベンジルアミン(0. 90g, 4. 2mmol)および製造例A−1(またはA−4)に記載の2−アミノ−6−クロロ−ニコチニックアシッド(1. 5g, 8. 4mmol)から標記化合物(0. 43g

, 1. 2mmol, 28%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.33 (2H, d, J=5.7Hz), 5.06 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=8.1Hz), 6.94 (2H, d, J=8.6Hz), 7.20 (2H, d, J=8.4Hz), 7.28–7.31 (1H, m), 7.34–7.38 (2H, m), 7.41 (2H, d, J=7.5Hz), 7.49 (2H, brs), 7.95 (1H, d, J=8.1Hz), 8.92–8.95 (1H, m).

[0198] 製造例A+–19. 5–ブロモ–チオフェン–2–カルバルデヒド オキシム

2–ブロモ–5–ホルミルチオフェン(2. 5mL, 21mmol)、ピリジン(25mL)の混合物に氷冷下ヒドロキシルアミン塩酸塩(2. 2g, 32mmol)を加えた後、室温で終夜攪拌した。その反応混合物を減圧下濃縮した後、水(50mL)、酢酸エチル(50mL)そして1N塩酸水溶液(50mL)で分配した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をヘプタン–酢酸エチル(30:1)にて洗い標記化合物(4. 3g, 21mmol, 98%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.07(1H, d, J=4.0Hz), 7.11(1H, d, J=4.0Hz), 7.62(1H, s), 8.35(1H, br s).

[0199] 製造例A+–20. 5–ブロモ–チオフェン–2–カルボニトリル

製造例A+–19に記載の5–ブロモ–チオフェン–2–カルバルデヒド オキシム(1. 3g, 6. 2mmol)とテトラヒドロフラン(15mL)の混合物に室温で酢酸(1. 4mL, 2. 5mmol)と無水酢酸(1. 5mL, 15mmol)を加えた後、50°Cで2時間攪拌し、さらに70°Cで8時間攪拌した。その反応混合物を放冷後、減圧下濃縮した。残渣をNH–シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=8:1)にて精製し、標記化合物(1. 0g, 5. 4mmol, 88%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.11(1H, d, J=4.0Hz), 7.40(1H, d, J=4.0Hz).

[0200] 製造例A+–21. C–(5–ブロモ–チオフェン–2–イル)–メチルアミン

水素化リチウムアルミニウム(1. 6g, 41mmol)とテトラヒドロフラン(45mL)の混合物に、氷冷下で塩化アルミニウム(6. 1g, 46mmol)を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を–20°Cに冷却し、同温で製造例A+–20に記載の5–ブロモ–チオフェン–2–カルボニトリル(4. 3g, 25mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を滴

下した。2°Cで20分間攪拌後、反応液を-10°Cに冷却し、内温0°C以下を保ちながら、テトラヒドロフラン(300mL)と28%アンモニア水溶液(5mL)を加えた。反応液に無水硫酸マグネシウムを加え、ろ紙を用いてろ過後、減圧下濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(840mg, 4.4mmol, 85%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.99(2H, s), 6.67(1H, d, J=3.7Hz), 6.88(1H, d, J=3.7Hz).

[0201] 製造例A-22. 2-アミノ-N-(5-ブロモ-チオフェン-2-イルメチル)-6-メキシメチルニコチニアミド

C-(5-ブロモ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(250mg, 1.3mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に氷冷下トリエチルアミン(0.54mL, 3.9mol)、製造例A-11に記載の2-アミノ-6-メキシメチルニコチニックアシッド(240mg, 1.3mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(690mg, 1.6mmol)を順次加えた後、室温で2日間攪拌した。反応液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標記化合物(370mg, 1.0mmol, 79%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.46(3H, s), 4.40(2H, s), 4.67(2H, d, J=5.7Hz), 6.33(1H, br s), 6.38(2H, br s), 6.71(1H, d, J=7.9Hz), 6.79(1H, d, J=3.7Hz), 6.91(1H, d, J=3.9Hz), 7.59(1H, d, J=7.9Hz).

[0202] 製造例A-23. 2-アミノ-N-(4-ブロモ-ベンジル)-6-メキシメチルニコチニアミド

製造例A-22と同様の方法で、製造例A-11に記載の2-アミノ-6-メキシメチルニコチニックアシッド(1.2g, 6.3mmol)と4-ブロモベンジルアミン塩酸塩(1.5g, 6.9mmol)から標記化合物(1.9g, 5.4mmol, 86%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.46(3H, s), 4.40(2H, s), 4.55(2H, d, J=5.7Hz), 6.30(1H, br s), 6.39(2H, br s), 6.70(1H, d, J=7.9Hz), 7.22(2H, d, J=8.2Hz), 7.48(2

H, d, J=8.4Hz), 7.60(1H, d, J=7.9Hz).

[0203] 製造例A+−24. 2−アミノ−N−(4−((Z)−2−エトキシ−ビニル)−ベンジル)−6−メキシメチル−ニコチニアミド

WO02/018368に準じて合成される(2−エトキシ−ビニル)−トリブチルースズ(37mg, 0. 10mmol)、製造例A+−23に記載の2−アミノ−N−(4−ブロモ−ベンジル)−6−メキシメチル−ニコチニアミド(30mg, 0. 086mmol)、トリ−o−トリルホスфин(6. 5mg, 0. 021mmol)、酢酸パラジウム(0. 96mg, 0. 0043mmol)、テトラブチルアンモニウム クロリド(24mg, 0. 086mmol)、N−メチルピロジノン(1mL)の混合物を125°Cで1時間攪拌した。反応液を放冷し、氷冷下フッ化カリウム水溶液を加え、セライトを用いてろ過した。ろ液を酢酸エチルで分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2)にて精製し、標記化合物(12mg, 0. 035mol, 35%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H−NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm): 1.36(3H, d, J=7.1Hz), 3.45(3H, s), 3.99(2H, q, J=7.1Hz), 4.39(2H, s), 4.55(2H, d, J=5.5Hz), 5.21(1H, d, J=7.0Hz), 6.21−6.23(2H, m), 6.40(2H, br s), 6.68(1H, d, J=7.9Hz), 7.26(2H, d, J=8.3Hz), 7.57−7.59(3H, m).

[0204] 製造例A+−25. 2−アミノ−6−メキシメチル−N−(3−ヒドロキシベンジル)−ニコチニアミド

2−アミノ−6−メキシメチルコチニックアシッド(500mg, 2. 74mmol)、3−ヒドロキシベンジルアミン(405mg, 3. 29mmol)、ベンゾトリアゾール−1−イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1. 33mg, 3. 01mmol)そしてトリエチルアミン(555mg, 5. 48mmol)をジメチルスルホキシド(20mL)に加え、60°Cで15分間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え分液した。水層を酢酸エチルで1回抽出し、酢酸エチル層を合わせ溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製した。得られた残渣をヘキサン−酢酸エチルから固体化させ標記化合物(490mg, 1. 71mmol, 62. 2%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.34 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.35 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.61 (2H, d, J=8.0 Hz), 6.70 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.0, 8.0 Hz), 7.13 (2H, brs), 7.99 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.91 (1H, t, J=6.0 Hz), 9.31 (1H, s).

[0205] 製造例A+-26. 2-アミノ-6-メキシメチル-N-(4-ヒドロキシベンジル)-ニコチナミド

製造例A+-25と同様の手法により、2-アミノ-6-メキシメチルコチニックアシッド(500mg, 2.74mmol)、4-ヒドロキシベンジルアミン(506mg, 4.11mmol)から標記化合物(506mg, 1.76mmol, 64.3%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.34 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.30 (2H, d, J=6.0), 6.59 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.70 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.10 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.12 (2H, brs), 7.95 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.84 (1H, t, J=6.0 Hz), 9.27 (1H, s).

[0206] 製造例AA-1. 3, 5-ジアミノピラジン-2-カルボキシリック アシッド メチルエステル

窒素雰囲気下、3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-カルボキシリック アシッド メチル エステル(8.00g, 39.5mmol)のテトラヒドロフラン溶液(150mL)に0°Cでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.28g, 1.98mmol)、ギ酸(2.24mL, 59.3mmol)、トリエチルアミン(16.5mL, 119mmol)を加えた後、125°Cで12時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、固体が析出した。その固体をろ取し、標記化合物(10.7g、定量的)を白色固体の粗体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.70(3H, s), 6.95(2H, brs), 7.21(1H, s).

[0207] 製造例AA-2. 3, 5-ジアミノピラジン-2-カルボキシリック アシッド

製造例AA-1に記載の3,5-ジアミノピラジン-2-カルボキシリック アシッド メチル エステル(10.0g, 59.5mmol)のテトラヒドロフラン(100mL)、メタノール(10mL)、水(10mL)混合溶媒に室温で水酸化リチウム一水和物(2.50g, 59.5mmol)を加えた。室温で17時間攪拌した後、5規定水酸化ナトリウム水溶液(15mL)を加え、さらに加熱還流下4.5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、5規定塩酸水溶液と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水

硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物(3. 34g, 36%)を白色固体の粗体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{)} \delta (\text{ppm})$ : 6.93(2H, brs), 7.20(1H, s).

[0208] 製造例B-1. 4-アミノ-5-ヒドロキシカルボニル-2-n-プロピルアミノ-ピリミジン

4-アミノ-2-クロロ-5-シアノ-ピリミジン(300mg, 1. 94mmol)とn-プロピルアミン(5g, 84. 6mmol)を混合し、60°Cで10分間攪拌した。反応溶液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-プロピルアミノ体(300mg, 1. 69 mmol, 101%)を褐色固体として得た。この固体を濃硫酸(3mL)と水(3mL)に懸濁させ、130°Cで1. 5時間攪拌した。その混合溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、水層を酢酸エチルで洗浄した。次いで、その水層をクエン酸で中和し、酢酸エチル-メタノール混合溶媒で抽出した。その有機層を分離した後、溶媒を留去し、標記化合物(44mg, 0. 224mmol, 12%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{)} \delta (\text{ppm})$  : 0.87 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.49 (2H, qt, J=7.2, 7.2 Hz), 3.18 (2H, q, J=7.2Hz), 6.98 (2H, bs), 8.14 (1H, bs), 8.35 (1H, s).

[0209] 製造例C-1. 2-シアノ-3-ヒドロキシアクリル酸 エチルエステル カリウム塩シアノ酢酸 エチルエステル(13. 2g, 117mmol)およびギ酸 エチルエステル(30 g, 405mmol)のエタノール(20mL)溶液をカリウムエトキシド(9. 8g, 116mmol)のエタノール(180mL)溶液に加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応液を室温に戻し、析出した固体を濾取、乾燥して標記化合物(18g, 100mmol, 85%)を得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{)} \delta (\text{ppm})$  : 1.13 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.96 (2H, q, J=7.2Hz), 9.18 (1H, s).

[0210] 製造例C-2. 1-(ピロリジノ)-2-(2-カルベトキシ-2-シアノエチレン)シクロペンテン

製造例C-1に記載の2-シアノ-3-ヒドロキシアクリル酸 エチルエステル カリウム塩(18g, 0. 1mol)をジクロロメタン(80mL)に溶解し、5塩化リン(20. 9g, 0. 1mol)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応終了後、ジクロロメタンを留去して

得られた残渣を減圧蒸留に付し、エチル（クロロメチレン）シアノアセテート(9. 5g, 56mmol)を得た。

得られたエチル（クロロメチレン）シアノアセテート(9. 5g, 56mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液を1-ピロリジノシクロペンテン(10. 2g, 74mmol)およびトリエチルアミン(10mL, 72mmol)のジクロロメタン(200mL)溶液に-20°Cから-25°Cで攪拌しながら滴下した。室温で50分攪拌し、水(20mL)を加えてさらに5分攪拌した。

反応混合物を分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標記化合物(6g, 23mmol, 23%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.19 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.76-1.86 (2H, m), 1.86-2.04 (4H, m), 2.73 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.60-3.71 (4H, m), 4.09 (2H, q, J=7.2Hz), 7.97 (1H, brs).

[0211] 製造例C-3. 1-アミノ-2-(2-カルベトキシ-2-シアノエチレン)シクロペンテ  
ン

製造例C-2に記載の1-(ピロリジノ)-2-(2-カルベトキシ-2-シアノエチレン)シクロペンテン(6g, 23mmol)をアンモニアで飽和させたエタノール(75mL, アンモニアガスを用いて室温にて飽和させた)に溶解し、室温で19時間攪拌した。反応液を濃縮して標記化合物(4. 8g, 23mmol, 定量的)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.74-1.83 (2H, m), 2.48-2.54 (2H, m), 2.72-2.78 (2H, m), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 8.09-8.47 (1H, brs).

[0212] 製造例C-4. 2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペント[b]ピリジン-3-カルボキシリックアシド エチルエステル

製造例C-3に記載の1-アミノ-2-(2-カルボエトキシ-2-シアノエチレン)シクロペンテン(0. 8g, 3. 9mmol)をエタノール(27mL)に溶解し、ナトリウムエトキシド(0. 12g, 1. 8mmol)を加え、加熱還流下、16時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)で精製し、標記化合物(0. 63g, 3. 1mmol, 79%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.38 (3H, t, J=7.2Hz), 2.04–2.13 (2H, m), 2.79–2.88 (4H, m), 4.32 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.16–6.32 (2H, brs), 7.96 (1H, s).

[0213] 製造例C-5. 2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシリックアシッド

製造例C-4に記載の2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル(0. 2g, 0. 97mmol)をエタノール(15mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(7. 5mL)を加えて100°Cにて30分加熱した。反応液を室温まで戻した後氷冷し、1N塩酸で中和した。析出した固体を濾取、水洗した後乾燥して標記化合物(143mg, 0. 8mmol, 83%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.94–2.03 (2H, m), 2.71–2.76 (4H, m), 7.84 (1H, s).

[0214] 製造例D-1. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド

5-アミノ-2-クロロピリジン(10g, 0.078mol)およびオキザルアセティックアシド ジエチルエステル(14. 7g, 0. 078mol)を90°Cで7時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルを加え、析出した黄色固体を濾過により取り除き、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、2-(6-クロロピリジン-3-イルアミノ)-ブト-2-エンジオイックアシッド ジエチルエステル(4. 8g, 21%)を黄色油状物として得た。

得られた2-(6-クロロピリジン-3-イルアミノ)-ブト-2-エンジオイックアシッド ジエチルエステル(4. 8g, 16. 1mmol)をDowtherm A(ダウサーモ A;商標)(300mL)に加え、210°Cで5時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、ヘキサンを加え析出した固体を集め、ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥することにより6-クロロ-4-ヒドロキシ-[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド エチルエステル(1. 38g, 34%)を薄茶色固体として得た。

得られた6-クロロ-4-ヒドロキシ-[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド エチルエステル(502mg, 1. 99mmol)にチオニルクロリド(10mL)を加え、加熱還流下、7時間攪拌した。過剰のチオニルクロリドを減圧下留去し、4, 6-ジクロロ-[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド エチルエステル(522mg, 97

%)を薄茶色固体として得た。窒素雰囲気下、得られた固体の一部(200mg, 0. 738mmol)をジメチルスルホキシド(30mL)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(171mg, 0. 148mmol)およびギ酸ナトリウム(251mg, 3. 69mmol)を加え、100°Cで4時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド エチルエステル(49mg, 33%)を無色固体として得た。

得られた固体をメタノール(1. 0mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(0. 3mL)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水を加え、1N塩酸を用いて、pHを3から4に調整し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物(29mg, 69%)を白色固体として得た。

[0215] 製造例E-1. キノリン-6-カルボキシリックアシッド シアノメチルーアミド

キノリン-6-カルボキシリックアシッド(500mg, 2. 9mmol)およびアミノアセトニトリル塩酸塩(320mg, 3. 4mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1. 5g, 3. 48mmol)およびトリエチルアミン(1. 2mL, 8. 7mmol)を加え、60°Cで10分攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(420mg, 2. 0mmol, 68. 9%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.43 (2H, d, J=5.6Hz), 7.65 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.14 (1H, d, J=8.8Hz), 8.18-8.22 (1H, m), 8.30-8.35 (1H, m), 8.58 (1H, d, J=1.2Hz), 9.02-9.05 (1H, m), 9.49 (1H, t, J=5.6Hz).

[0216] 製造例E+-1. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミド

参考例E-8で合成したキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド(2. 67g, 7. 25mmol)にトリフルオロ酢酸(5mL)およびチオアニソール(3滴)を加え、室温で14時間攪拌し、次いで50°Cで4時間攪拌し、最後に70°Cで

3時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(433mg, 22%)を無色固体として得た。

[0217] 製造例E+−2. キノリン−6−カルボキシリックアシッド(5−ブロモ−フラン−2−イルメチル)−アミド

参考例Q−6と同様の手法により、C−(5−ブロモ−フラン−2−イル)−メチルアミン(700mg, 4. 0mmol)およびキノリン−6−カルボキシリックアシッド(700mg, 4. 0mmol)から標記化合物(1. 0g, 3. 0mmol, 75. 5%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H−NMR Spectrum (DMSO−d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.49 (2H, d, J=5.6Hz), 6.38−6.41 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=3.6Hz), 7.60 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.44−8.48 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.23 (1H, t, J=5.6Hz).

[0218] 製造例E+−3. キノリン−6−カルボキシリックアシッド 4−ベンジルアミノ−ベンジルアミド

製造例89に記載の4−ベンジルアミノ−ベンゾニトリル(472mg, 2. 27mmol)を0°Cでテトラヒドロフラン(20mL)に溶解させ、水素化アルミニウムリチウム(430mg, 1. 3mmol)を加えた。室温で終夜攪拌した後、0°Cで水(430 μl)、5N水酸化ナトリウム水溶液(430 μl)および水(1. 29mL)を順次加えた。反応溶液をセライトろ過した後、溶媒を減圧留去し、(4−アミノメチルフェニル)−ベンジルアミン(475mg, 2. 24mmol, 99%)を油状物として得た。

得られた(4−アミノメチルフェニル)−ベンジルアミン(162mg, 0. 763mmol)、キノリン−6−カルボキシリックアシッド(132mg, 0. 736mmol)、ベンゾトリアゾール−1−イル−トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(506mg, 1. 14mmol)およびトリエチルアミン(319 μl, 2. 29mmol)をN, N−ジメチルホルムアミド(4. 0mL)に溶解させ、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキ

サン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(224mg, 0. 610mmol, 80%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.23 (2H, d, J=6.0Hz), 4.33 (2H, d, J=6.0Hz), 6.18 (1H, t, J=6.1Hz), 6.51 (2H, d, J=8.6Hz), 7.03 (2H, d, J=8.6Hz), 7.18 (1H, t, J=7.0Hz), 7.25–7.34 (4H, m), 7.58 (1H, dd, J=4.1, 8.3Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=1.8, 9.0Hz), 8.43 (1H, d, J=7.0Hz), 8.49 (1H, d, J=2.0Hz), 8.95 (1H, dd, J=1.8, 5.0Hz), 9.04 (1H, t, J=5.5Hz).

[0219] 製造例E+–4. キノリン–6–カルボキシリックアシッド 3–ヒドロキシベンジルアミド

キノリン–6–カルボキシリックアシッド 3–ベンジルオキシベンジルアミド (1. 3g, 3. 6mmol)およびトリフルオロアセティックアシッド(8mL)の混合物に、氷冷下チオアニソール (1. 7mL, 14mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチル–メタノールにより再結晶し標記化合物(0. 64g, 2. 3mmol, 64%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.45 (2H, d, J=5.9Hz), 6.60–6.63 (1H, m), 6.75–6.77 (2H, m), 7.10 (1H, t, J=8.1Hz), 7.60 (1H, dd, J=4.2, 8.2Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45–8.47 (1H, m), 8.54 (1H, d, J=1.8Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz), 9.23 (1H, t, J=5.8Hz), 9.33 (1H, s) .

[0220] 製造例E+–5. キノリン–6–カルボキシリックアシッド 4–フェニルエチニル–ベ  
ンジルアミド

製造例A+–5と同様の手法により(ただし、反応を80°Cで行った)、キノリン–6–カルボキシリックアシッド (1. 0g, 5. 8mmol)および4–ブロモベンジルアミン塩酸塩 (1. 3g, 5. 8mmol)からキノリン–6–カルボキシリックアシッド 4–ブロモベンジルアミド(1. 3g, 68%)を得た。

得られたキノリン–6–カルボキシリックアシッド 4–ブロモベンジルアミド (200mg, 0. 59mmol)、エチニルベンゼン(0. 077mL, 0. 70mmol)、ヨウ化銅(I)(触媒

量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (68mg, 0. 059mmol)およびN—メチルピロリジノン(4mL)の混合物に、N, N—ジイソプロピルエチルアミン(0. 31mL, 1. 8mmol)を加え、100°Cで30分、120°Cで50分攪拌した。放冷後、反応液に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランおよび29%アンモニア水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4)により精製後、得られた粗精製物をジェチルエーテルで洗うことにより標記化合物(50mg, 0. 14mmol, 24%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.57 (2H, d, J=5.7Hz), 7.39—7.41 (5 H, m), 7.52 (4H, d, J=6.8Hz), 7.60 (1H, dd, J=3.8, 8.1Hz), 8.08 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.21 (1H, d, J=8.8Hz), 8.47 (1H, d, J=7.9Hz), 8.56 (1H, s), 8.97 (1H, d, J=4.0Hz), 9.33 (1H, brs).

[0221] 製造例E+—6. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ベンジルアミド

製造例Q+—1と同様の手法により、製造例120に記載の4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ベンジルアミン(970mg, 5. 60mmol)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(913mg, 5. 09mmol)から標記化合物(1. 31g, 3. 92mmol, 77%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.90—4.02 (4H, m), 4.54 (2H, d, J=5.9Hz), 5.69 (1H, s), 7.35—7.40 (4H, m), 7.60 (1H, dd, J=4.2, 8.2Hz), 8.07 (1H, d, J=9.0Hz), 8.2 (1H, dd, J=1.9, 9.0Hz), 8.46 (1H, d, J=8.1Hz), 8.54 (1H, d, J=1.5Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz), 9.29 (1H, t, J=5.7Hz).

[0222] 製造例E+—7. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ホルミル-ベンジルアミド

製造例E+—6に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ベンジルアミド(1. 30g, 3. 89mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)、水(10mL)および硫酸(3mL)の混合溶液に溶解し、加熱還流下2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルおよびテトラヒ

ドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(700mg, 2.41mmol, 62%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.63 (2H, d, J=5.7Hz), 7.57 (2H, d, J=7.9Hz), 7.61 (1H, t, J=4.1Hz), 7.88 (2H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 8.09 (1H, d, J=8.8Hz), 8.21 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.48 (1H, d, J=7.9Hz), 8.56 (1H, d, J=1.5Hz), 8.98 (1H, dd, J=1.8, 4.2Hz), 9.39 (1H, t, J=6.0Hz), 9.97 (1H, s).

[0223] 製造例E+-8. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ブロモベンジルアミド

製造例Q+-1と同様の手法により、3-ブロモベンジルアミン 塩酸塩 (1.3g, 5.8mmol)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド (1.0g, 5.8mmol)から標記化合物(1.4g, 4.0mmol, 70%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.68 (2H, d, J=5.7Hz), 6.75 (1H, brs), 7.23 (1H, t, J=7.8Hz), 7.31-7.34 (1H, m), 7.43-7.45 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J=4.2, 8.2Hz), 7.53-7.54 (1H, m), 8.07 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22-8.24 (1H, m), 8.34 (1H, d, J=1.8Hz), 8.99 (1H, dd, J=1.8, 4.2Hz).

[0224] 製造例E+-9. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ブロモベンジルアミド

製造例Q+-1と同様の手法により、4-ブロモベンジルアミン 塩酸塩 (1.3g, 5.8mmol)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド (1.0g, 5.8mmol)から標記化合物(1.3g, 3.9mmol, 68%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.67 (2H, d, J=5.9Hz), 6.63 (1H, brs), 7.26-7.29 (2H, m), 7.47-7.51 (3H, m), 8.06 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22-8.25 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=2.0Hz), 8.99 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz).

[0225] 製造例E+-10. キノリン-6-カルボチオイックアシッド 4-ベンジルオキシベニジルアミド

6-キノリンカルボキシリックアシッド(100mg, 0.577mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.90g, 11.7mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。その後その反応液に製造例1に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(2.49g, 11.7mmol)のテトラヒドロフラン溶液を加え、室温で終

夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシ-ベンジルアミド(4.31g, 定量的)を白色固体として得た。

得られたキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシ-ベンジルアミド(310mg, 0.84mmol)、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルファイド(ローソン試薬)(1.4g, 3.4mmol)、テトラヒドロフラン(10mL)の混合物を、1時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣にジクロロメタンを加えNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し、標記化合物(55mg, 0.14mmol, 17%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.93 (2H, d, J=4.6Hz), 5.09 (2H, s), 6.99 (2H, d, J=8.8Hz), 7.26-7.44 (7H, m), 7.58 (1H, dd, J=4.2, 8.2Hz), 8.01 (1H, d, J=9.0Hz), 8.13 (1H, dd, J=2.1, 8.9Hz), 8.29 (1H, d, J=1.8Hz), 8.46 (1H, d, J=8.2Hz), 8.94 (1H, dd, J=1.6, 4.2Hz), 10.9 (1H, brs).

[0226] 製造例F-1. 3-アセチル-4-アミノ-ベンゾイックアシッド メチルエステル

窒素雰囲気下、4-アミノ-3-ヨード-ベンゾイックアシッド メチルエステル(11.30g, 40.77mmol)のトルエン(300mL)溶液に、トリプチル(1-エトキシビニル)スズ(16.5mL, 48.9mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(9422mg, 8.154mmol)を加え、105°Cで7時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒で抽出し、有機層を水で洗浄後、濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン280mLに溶解し、2N塩酸(80mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、2N水酸化ナトリウム水溶液(80mL)を加え、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層に10%フッ化カリウム水溶液を加え、室温で3時間攪拌した。有機層を分離し飽和食塩水で洗浄後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(6.42g, 33.2mmol, 81.4%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.64 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.63 (1H, d, J=8.8Hz), 7.91 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.47 (1H, d, J=2.0Hz).

[0227] 製造例F-2. 4-オキソ-1, 4-ジヒドロシンノリン-6-カルボキシリックアシッドメチルエステル

氷冷下、3-アセチル-4-アミノ-ベンゾイックアシッド メチルエステル(2063mg, 10. 68mmol)の酢酸(39mL)溶液に、硫酸(6. 5mL)を加え、次いで亜硝酸ナトリウム(922mg, 13. 35mmol)の水溶液(6. 5mL)を加え、氷冷下1時間、室温で2日間攪拌した。反応混合物を半分量になるまで濃縮し、水を加え、ついで氷冷下2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、pHを5に調整した。不溶物を濾別後、ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え固体化させ、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物365mg(1. 78mmol, 16. 6%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.88 (3H, s), 7.66 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.82 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.58 (1H, s), 13.7(1H, brs).

[0228] 製造例F-3. 4-クロロシンノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル

4-オキソ-1, 4-ジヒドロシンノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル(212mg, 1. 04mol)にチオニルクロリド(5mL, 68. 5mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(3滴)を加え、加熱還流下、1. 15時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、有機層を冰水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物(192mg, 0. 862mmol, 82. 9%)を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.97 (3H, s), 8.43 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, d, J=8.8Hz), 8.72 (1H, s), 9.73 (1H, s).

[0229] 製造例F-4. シンノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル

4-クロロシンノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル(192mg, 0. 863mmol)のジメチルスルホキシド(30mL)溶液にギ酸ナトリウム(70mg, 1. 04mmol)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(198mg, 0. 702mmol)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0. 21mL, 1. 21mmol)を加え、90°Cで1. 5時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチル抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた固体をジ

エチルエーテルで洗浄後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(16mg, 0.089mmol, 10%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.97 (1H, dd, J=0.8, 6.0Hz), 8.42 (1H, J=0.8, 8.0Hz), 8.59-8.63 (2H, m), 9.43 (1H, dd, J= 0.8, 6.0Hz).

[0230] 製造例G-1. イソキノリン-6-カルボキシリックアシド

氷冷した濃硫酸(360g)に五酸化二リン(40g)を加えて調製した溶液に、氷冷した濃硫酸(20g)に(4-ブロモベンジリデン)-(2,2-ジエトキシエチル)アミン(4-ブロモベンズアルデヒドより、J. Org. Chem., vol.48, 3344-3346(1983)に記載の方法で合成した。)(51.4g, 0.189mmol)を加えて調製した溶液を氷冷下加え、160°Cで2時間攪拌した。反応液を徐々に0°Cまで冷却し、セライトを用いて濾過し、ろ液を炭酸ナトリウムで中和した。その溶液をさらにセライトを用いて濾過し、そのろ液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、6-ブロモイソキノリン(482mg, 1.2%)を橙色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、6-ブロモイソキノリン(382mg, 1.84mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3.8mL)溶液にジンク シアニド(431mg, 3.67mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(42mg, 0.0367mmol)を加え、100°Cで1時間攪拌した。さらにテトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(42mg, 0.0367mmol)を加え、100°Cで2.5時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、イソキノリン-6-カルボニトリル(234mg, 83%)を黄色固体として得た。

最後に、イソキノリン-6-カルボニトリル(51mg, 0.331mmol)をジエチレングリコール(1.0mL)に溶解し、水酸化カリウム(9mg, 0.166mmol)を加え、160°Cで3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、析出した固体を集め、水で洗浄し、減圧下乾燥することにより標記化合物(12mg, 21%)を黄色固体として得た。

[0231] 製造例H-1. 4-クロロ-キナゾリン-6-カルボキシリックアシッド エチルエステル

ル

製造例F-3と同様の方法で、4-オキソージヒドロキナゾリン-6-カルボキシリックアシッド エチルエステル(396mg, 1.81mmol)から標記化合物(380mg, 1.61mmol, 88%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.34(3H, t, J=7.2Hz), 4.35 (2H, q, J=7.2Hz), 7.78 (1H, d, J=8.4Hz), 8.29 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 8.37 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.0Hz).

[0232] 製造例H-2. キナゾリン-6-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例F-4と同様の方法で、4-クロロ-キナゾリン-6-カルボキシリックアシッド エチルエステル(380mg, 1.61mmol)から標記化合物(79mg, 0.39mmol, 24%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.47 (3H, t, J=7.6Hz), 4.48 (2H, t, J=7.6Hz), 8.11 (1H, d, J=8.8Hz), 8.53 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.71 (1H, d, J=2.0Hz), 9.42 (1H, s), 9.52 (1H, s).

[0233] 製造例H-3. キナゾリン-6-カルボキシリックアシッド

キナゾリン-6-カルボキシリックアシッド エチルエステル(79mg, 0.391mmol)のエタノール(4mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(4mL)を加え、1時間室温で攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えpHを4に調整し、減圧濃縮した。残渣にエタノールを加え、有機層を濃縮した。残渣を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒に溶解し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、キナゾリン-6-カルボキシリックアシッド(15mg, 0.086mmol, 22%)を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.09 (1H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.83 (1H, d, J=2.0Hz), 9.39 (1H, s), 9.79 (1H, s).

[0234] 製造例I-1. キノキサリン-6-カルボキシリックアシッド

キノキサリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル(2084mg, 11.07mmol)のエタノール溶液(25mL)に1N水酸化ナトリウム水溶液(25mL)を加え、加熱

還流下、4時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えpHを4に調整した後、析出した固体を濾取し、水およびイソプロパノールで洗浄後、乾燥することにより標記化合物(1477mg, 8. 479mmol, 76. 6%)を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.18 (1H, d, J=8.4Hz), 8.29 (1H, dd, J=8.4, 1.2Hz), 8.61 (1H, d, J=1.2Hz), 9.00—9.07 (2H, m).

[0235] 製造例J-1. 2, 2-ジメチル-N-ピリジン-2-イル-プロピオナミド

2-アミノピリジン(3. 1g, 33mmol)およびトリエチルアミン(6. 9mL, 49mmol)をジクロロメタン(40mL)に溶解し、氷冷下2, 2-ジメチルプロピオニルクロリド(4. 5mL, 36mmol)を加え、同温で2時間攪拌した。水を加え抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物(6. 0g, 34mmol, 102%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.27 (9H, s), 7.03 (1H, ddd, J=1.1, 4.9, 7.3Hz), 7.68—7.72 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.23—8.27 (2H, m).

[0236] 製造例J-2. N-(3-ホルミルピリジン-2-イル)-2, 2-ジメチルプロピオナミド

tert-ブチルリチウム(1. 5Mペンタン溶液, 10mL, 15mmol)およびジエチルエーテル(50mL)の混合液に、-78°Cで製造例J-1に記載の2, 2-ジメチル-N-ピリジン-2-イル-プロピオナミド(900mg, 5. 0mmol)のジエチルエーテル(10mL)溶液を滴下し、同温で90分攪拌した。同温下モルホリン-4-カルバルデヒド(1. 0mL, 10mmol)を滴下し、徐々に室温まで昇温した。反応液に水およびテトラヒドロフランを加え分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4)により精製し、標記化合物(880mg, 4. 3mmol, 85%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.38 (9H, s), 7.21 (1H, dd, J=4.9, 7.6Hz), 8.05 (1H, dd, J=2.0, 7.5Hz), 8.69 (1H, dd, J=2.0, 4.9Hz), 9.94 (1H, s), 10.9 (1H, br s).

[0237] 製造例J-3. (2-アミノピリジン-3-イル)-メタノール

製造例J-2に記載のN-(3-ホルミルピリジン-2-イル)-2, 2-ジメチルプロピオナミド(500mg, 2. 4mmol)および5N水酸化ナトリウム水溶液(7mL)の混合液

を、90分加熱還流した。放冷後、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:5)により精製し、標記化合物(160mg, 1. 2mmol, 53%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.31 (2H, s), 5.13 (1H, brs), 5.62 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=5.0, 7.3Hz), 7.34–7.36 (1H, m), 7.81–7.82 (1H, m).

[0238] 製造例J-4. 2-アミノピリジン-3-カルバルデヒド

製造例J-3に記載の(2-アミノピリジン-3-イル)-メタノール(130mg, 1. 1mmol)およびジクロロメタン(10mL)の混合液に、室温で二酸化マンガン(1. 3g, 15mmol)を加え、終夜攪拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(108mg, 0. 88mmol, 83%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 6.75 (1H, dd, J=4.9, 7.5Hz), 7.83 (1H, dd, J=1.9, 7.5Hz), 8.23 (1H, dd, J=1.9, 4.9Hz), 9.86 (1H, s).

[0239] 製造例J-5. 2-ヒドロキシ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例J-4に記載の2-アミノピリジン-3-カルバルデヒド(8. 0mg, 0. 066mmol)およびエタノール(2mL)の混合液に、ジエチルマロネート(0. 50mL, 3. 3mmol)およびピペリジン(0. 20mL, 2. 0mmol)を加え、70°Cで終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:10)により精製し、標記化合物(9. 2mg, 0. 042mmol, 64%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.43 (3H, t, J=7.1Hz), 4.45 (2H, q, J=7.1Hz), 7.28 (1H, dd, J=4.9, 7.8Hz), 8.04 (1H, dd, J=1.7, 7.9Hz), 8.48 (1H, s), 8.87–8.88 (1H, m), 12.16 (1H, brs).

[0240] 製造例J-6. 2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例J-5に記載の2-ヒドロキシ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル(95mg, 0. 44mmol)、ジクロロメタン(4mL)およびN, N-ジメ

チルホルムアミド(0. 5mL)の混合液に、N—フェニルービス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(230mg, 0. 65mmol)、トリエチルアミン(0. 18mL, 1. 3mmol)および触媒量の4-(ジメチルアミノ)ピリジンを加え、室温で2. 5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し、標記化合物(22mg, 0. 063mmol, 14%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.49 (3H, t, J=7.1Hz), 4.54 (2H, q, J=7.1Hz), 7.69 (1H, dd, J=4.3, 8.2Hz), 8.41 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 9.09 (1H, s), 9.28 (1H, dd, J=2.0, 4.2Hz).

[0241] 製造例J-7. [1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例J-6に記載の2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル(22mg, 0. 063mmol)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(7. 3mg, 0. 0063mmol)、1-メチル-2-ピロリジノン(1. 5mL)の混合液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0. 033mL, 0. 19mmol)およびギ酸(0. 0036mL, 0. 094mmol)加え、100°Cで45分攪拌した。放冷後、NHシリカゲルを用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣に水、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、標記化合物(8. 1mg, 0. 040mmol, 64%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.49 (3H, t, J=7.1Hz), 4.51 (2H, q, J=7.1Hz), 7.61 (1H, dd, J=4.3, 8.2Hz), 8.34 (1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 8.91 (1H, d, J=2.2Hz), 9.25 (1H, dd, J=2.0, 4.2Hz), 9.69 (1H, d, J=2.4Hz).

[0242] 製造例K-1. 2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル

4-アミノ-3-ヒドロキシ-ベンゾイックアシッド メチルエステル(2085mg, 12. 47mmmol)のキシレン(200mL)溶液に、アセチルクロリド(1. 06mL, 14. 96mmol)、ピリジニウム p-トルエンスルホネート(940mg, 3. 74mmol)およびトリエチルアミン(2. 09mL, 14. 96mmol)を加え、加熱還流下8. 5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮

し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(1917mg, 10.02mmol, 80.4%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.69 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.68 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.05 (1H, dd, J=1.2, 8.4Hz), 8.17 (1H, d, J= 1.2Hz).

[0243] 製造例K-2. 2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-カルボキシリックアシッド

2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル(3.01mg, 1.57mmol)のエタノール(10mL)溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に2N塩酸を加えpHを4に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物(270mg, 1.52mmol, 97%)を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.64 (3H, s), 7.73 (1H, d, J=8.0Hz), 7.93 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.15 (1H, d, J= 1.2Hz).

[0244] 製造例O-1. 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(1.0g, 8.46mmol)、10%パラジウム-カーボン(500mg)をギ酸(10mL)およびトリエチルアミン(10mL)の混合溶液に溶解し、70°Cで17時間攪拌した。さらにその反応溶液に10%パラジウム-カーボン(270mg)を加え、70°Cで2時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(614mg, 5.11mmol, 60%)を淡黄色固体として得た。

得られた2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(614mg, 5.11mmol)およびN-ブロモスクシンイミド(1.09g, 6.13mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(12mL)に溶解し、室温で2.5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-

ピロロ[2, 3-b]ピリジン(370mg, 1. 86mmol, 36%)を白色固体として得た。

得られた5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(345mg, 1. 73mmol)、ジンク シアニド(305mg, 2. 60mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(200mg, 0. 173mmol)をジメチルスルホキシド(7mL)に溶解し、窒素雰囲気下、120°Cで4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、反応溶液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(167mg, 1. 15mmol, 66%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.01 (2H, t, J=8.6Hz), 3.58 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.46 (1H, s), 7.63 (1H, s), 8.10 (1H, s).

[0245] 製造例O-2. 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド

製造例T-6と同様の手法により、製造例O-1に記載の2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(167mg, 1. 15mmol)から標記化合物(259mg, 定量的)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.00 (2H, t, J=8.6Hz), 3.56 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.25 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.30 (1H, s).

[0246] 製造例P-1. 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシリックアシッドエチルエステル

6-ヒドロキシ-ニコチニックアシッド(5. 00g, 35. 9mmol)のエタノール(60mL)懸濁液に1N塩酸(20mL)を加え、110°Cで3時間攪拌した。反応溶液を0°Cまで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(3. 90g, 23. 3mmol, 65%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 4.23 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.36 (1H, d, J=9.7Hz), 7.79 (1H, dd, J=2.6, 9.7Hz), 8.03 (1H, d, J=2.6Hz).

[0247] 製造例P-2. 5-ヨード-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例A+-16と同様の手法により、製造例P-1に記載の6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル(2. 00g, 12. 0mmol)から標記化合物(2. 82g, 9. 62mmol, 80%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 4.23 (2H, q, J=7.1Hz), 8.09 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=2.4Hz).

[0248] 製造例P-3. 6-オキソ-5-トリメチルシラニルエチニル-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例P-2に記載の5-ヨード-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル(1. 00g, 3. 41mmol)、トリメチルシリルアセレン(626 μl, 4. 43mmol)、酢酸パラジウム(II)(7. 66mg, 34 μ mol)、トリフェニルホスфин(17. 9mg, 68 μ mol)、ヨウ化銅(I)(13mg, 68 μ mol)およびブチルアミン(674 μl, 6. 82mmol)をテトラヒドロフラン(6mL)に懸濁し、窒素雰囲気下、40 °Cで16時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(551mg, 2. 09mmol, 61%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.22 (9H, s), 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 4.23 (2H, q, J=7.1Hz), 7.91 (1H, d, J=2.4Hz), 8.07 (1H, d, J=2.4Hz).

[0249] 製造例P-4. フロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例P-3に記載の6-オキソ-5-トリメチルシラニルエチニル-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル(545mg, 2. 07mmol)およびヨウ化銅(I)(5. 9mg, 31 μ mol)をエタノール(7mL)およびトリエチルアミン(3mL)に懸濁させ、75°Cで20時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、反応溶液に炭酸カリウム(572mg, 4. 14mmol)を加え、さらに75°Cで5時間攪拌した。反応液を0°Cまで冷却した後、水を加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(303mg)

)を褐色固体として得た。さらに、母液に酢酸エチルを加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(3.3mg, 0.17mmol)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.36 (3H, t, J=7.1Hz), 4.38 (2H, q, J=7.1Hz), 7.16 (1H, d, J=2.4Hz), 8.25 (1H, d, J=2.2Hz), 8.69 (1H, d, J=1.8Hz), 8.87 (1H, d, J=2.0Hz).

[0250] 製造例Q+-1. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)アミド

イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(87mg, 0.54mmol)およびC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(120mg, 0.54mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(240mg, 0.54mmol)およびトリエチルアミン(0.15mL, 1.08mmol)を加え、80°Cで40分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(90mg, 0.25mmol, 45.4%)を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.55 (2H, d, J=5.6Hz), 6.58 (1H, d, J=4.0Hz), 6.83 (1H, d, J=4.0Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.40 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz), 7.57-7.66 (3H, m), 8.04 (1H, s), 9.12 (1H, d, J=0.8Hz), 9.20 (1H, t, J=5.6Hz).

[0251] 製造例R-1. 2, 6-ジアミノ-5-ヨードニコチニックアシッド エチルエステル

製造例A-14に記載の2, 6-ジアミノニコチニックアシッド エチルエステル(1.4g, 7.7mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(15mL)溶液にN-ヨードスクシンimid(2.09g, 9.3mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウム五水和物の飽和水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製して標記化合物(0.84g, 2.

7mmol, 35. 5%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.36 (3H, t, J=7.2Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2Hz), 5.10 (2H, brs), 8.23 (1H, s).

[0252] 製造例R-2. 6-アミノ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド エチルエステル

エトキシアセチレン(0. 7mL, 40%ヘキサン溶液, 2. 83mmol)に氷冷下カテコールボラン(2. 7mL, 1Mテトラヒドロフラン溶液, 2. 7mmol)を滴下し、1時間室温にて攪拌した。さらに70°Cで加熱して2時間攪拌し、室温に戻した。この反応液に製造例R-1に記載の2, 6-ジアミノ-5-ヨードニコチニックアシッド エチルエステル(415mg, 1. 35mmol)のテトラヒドロフラン(5. 5mL)溶液、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(48mg, 0. 042mmol)および水酸化ナトリウム(160mg, 4mmol, 粉末)を加え、加熱還流下、7時間30分攪拌した。再び反応液を室温にもどし、2N塩酸(4. 7mL, 9. 4mmol)を加えて60時間室温にて攪拌した。反応終了後、反応液を留去してジエチルエーテルを用いて分液を行った。水層を分取して氷冷下5N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(97mg, 0. 47mmol, 35%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.41(3H, t, J=7.2Hz), 4.36(2H, q, J=7.2Hz), 6.28–6.42(3H, m), 6.99–7.02(1H, m), 8.49(1H, s), 9.19(1H, brs).

[0253] 製造例R-3. 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(1. 00g, 8. 46mmol)および10%パラジウム-カーボン(500mg)をギ酸(10mL)およびトリエチルアミン(10mL)の混合溶液に溶解し、70°Cで87時間攪拌した。さらにその反応溶液に10%パラジウム-カーボン(400mg)を加え、70°Cで9. 5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、標記化合物(219mg, 1. 82m

mol, 22%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.94 (2H, t, J=8.4Hz), 3.43 (2H, t, J=8.4Hz), 6.27 (1H, s), 6.39 (1H, dd, J=5.3, 7.0Hz), 7.22 (1H, d, J=7.0Hz), 7.66 (1H, d, J=4.9Hz).

[0254] 製造例R-4. 5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

製造例R-3に記載の2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(15mg, 0. 13mmol)およびN-ブロモスクシニミド(24mg, 0. 14mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(0. 5mL)に溶解し、室温で15時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(12mg, 60 μ mol, 48%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.98 (2H, t, J=8.8Hz), 3.48 (2H, t, J=8.8Hz), 6.60 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=1.1Hz), 7.71 (1H, d, J=2.4Hz).

[0255] 製造例R-5. 5-ブロモ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

製造例R-4に記載の5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(600mg, 3. 01mmol)および2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン(753mg, 3. 31mmol)をトルエン(15mL)に溶解し、窒素雰囲気下、40分加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水および酢酸エチルを加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(260mg, 1. 32mmol, 44%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.40–6.48 (1H, m), 7.50–7.60 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.30 (1H, s), 11.9 (1H, s).

[0256] 製造例R-6. 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

製造例R-5に記載の5-ブロモ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(90mg, 0. 46mmol)、ジンク シアニド(80mg, 0. 69mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(53mg, 46 μ mol)をN-メチル-2-ピロリジノン(2mL)に溶解

し、窒素雰囲気下、110°Cで4.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、反応溶液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(48mg, 0.34 mmol, 73%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.55–6.68 (1H, m), 7.65–7.78 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.60 (1H, s), 12.3 (1H, brs).

[0257] 製造例R-7. 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド

製造例T-6と同様の手法により、製造例R-6に記載の1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(47mg, 0.33mmol)から標記化合物(47mg, 0.29mmol, 88%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.57–6.63 (1H, m), 7.55–7.62 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.79 (1H, s), 12.0 (1H, s), 12.7 (1H, brs).

[0258] 製造例S-1. 3-アミノ-2-ブロモピリジン

2-ブロモ-3-ニトロピリジン(3g, 15mmol)をテトラヒドロフラン(15mL)および水(5mL)の混合溶液に溶解し、鉄粉(1g, 18mmol)および塩化アンモニウム(2g, 37mmol)を加えて60°Cから70°Cで5時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過し、飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製し、標記化合物(2.6g, 15mmol、定量的)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.47 (2H, brs), 7.07–7.09 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J=2.0, 3.6Hz).

[0259] 製造例S-2. (2-ブロモピリジン-3-イル)カルバミックアシッド エチルエステル

製造例S-1に記載の3-アミノ-2-ブロモピリジン(1.4g, 8.1mmol)をピリジン(10mL)に溶解し、氷冷下エチルクロロホルメート(0.93mL, 9.7mmol)を滴下して室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製し、標記化合物

(0. 56g, 2. 3mmol, 28%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 4.12 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.43 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 7.92 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.17 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 9.10 (1H, brs).

[0260] 製造例S-3. (2-トリメチルシラニルエチニル-ピリジン-3-イル)カルバミックアシッド エチルエステル

製造例S-2に記載の(2-ブロモ-ピリジン-3-イル)カルバミックアシッド エチルエステル(395mg, 1. 6mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(20mg, 0. 028mmol)、トリエチルアミン(0. 25mL, 1. 8mmol)、ヨウ化銅(I)(1. 0mg, 0. 05mmol)およびトリメチルシリルアセチレン(0. 131mL, 2. 4mmol)の混合物を封管に入れ、100°Cにて4時間加熱した。反応終了後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)で精製し、標記化合物(0. 42g, 1. 6mmol, 定量的)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.24 (9H, s), 1.21 (3H, t, J=7.2Hz), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 7.38 (1H, dd, J=4.8, 8.4Hz), 7.88-7.96 (1H, m), 8.29 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.82 (1H, brs).

[0261] 製造例S-4. 1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン

製造例S-3に記載の(2-トリメチルシラニルエチニル-ピリジン-3-イル)カルバミックアシッド エチルエステル(0. 42g, 1. 6mmol)をエタノール(8mL)に溶解し、ナトリウムエトキシド(204mg, 3mmol)を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた固体を溶媒(ジエチルエーテル:ヘキサン=1:2)で洗い、標記化合物(0. 12g, 1mmol, 63. 5%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.50-6.54 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=4.8, 8.4Hz), 7.58-7.62 (1H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 8.26-8.30 (1H, m), 11.2 (1H, brs).

[0262] 製造例T-1. 3-ジクロロメチル-2-ニトロ-チオフェン

カリウムtert-ブトキシド(23. 0mL, 1. 0Mテトラヒドロフラン溶液, 23. 2mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液に、-78°Cで2-ニトローチオフェン(1. 00g, 7. 74mmol)のクロロホルム(682  $\mu$ l, 8. 51mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(2mL)混合溶液を滴下し、5分攪拌した後、メタノールおよび酢酸を0°Cで加えた。反応溶液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(1. 54g, 7. 26mmol, 94%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.54 (1H, d,  $J$ =5.7Hz), 7.57 (1H, d,  $J$ =5.7Hz), 7.64 (1H, s).

[0263] 製造例T-2. 2-ニトローチオフェン-3-カルバルデヒド

製造例T-1に記載の3-ジクロロメチル-2-ニトローチオフェン(1. 54g, 7. 26mmol)をギ酸(10mL)に溶解し、窒素雰囲気下、24時間加熱還流した。反応溶液に5N水酸化ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(472mg, 3. 00mmol, 41%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.49 (1H, d,  $J$ =5.5Hz), 7.54 (1H, d,  $J$ =5.7Hz), 10.62 (1H, s).

[0264] 製造例T-3. 2-(2-ニトローチオフェン-3-イル)-[1, 3]ジオキソラン

製造例T-2に記載の2-ニトローチオフェン-3-カルバルデヒド(367mg, 2. 33mmol)、エタン-1, 2-ジオール(651  $\mu$ l, 11. 7mmol)およびトルエン-4-スルホニックアシッド一水和物(40mg, 0. 233mmol)をトルエン(8mL)に溶解し、加熱還流下、2. 5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(304mg, 1. 51mmol, 65%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.07-4.15 (4H, m), 6.51 (1H, s), 7.25 (1H,

d, J=5.5Hz), 7.45 (1H, d, J=5.5Hz).

[0265] 製造例T-4. 2-アミノ-チオフェン-3-カルバルデヒド

製造例T-3に記載の2-(2-ニトロ-チオフェン-3-イル)-[1, 3]ジオキソラン(150mg, 0.746mmol)、鉄粉(208mg, 3.73mmol)および塩化アンモニウム(80mg, 1.49mmol)をエタノール(3mL)および水(0.75mL)の混合溶媒に懸濁し、90°Cで5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、セライトろ過した。ろ液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(38mg, 0.30mmol, 40%)を赤色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm) : 6.19 (1H, d, J=5.7Hz), 6.67 (2H, brs), 6.90 (1H, d, J=5.7Hz), 9.69 (1H, s).

[0266] 製造例T-5. 6-アミノ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

製造例T-4に記載の2-アミノ-チオフェン-3-カルバルデヒド(38mg, 0.30mmol)およびマロノニトリル(20mg, 0.30mmol)を、ピペリジン(数滴)を添加したエタノール(1mL)に溶解し、加熱還流下、1時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(50mg, 0.29mmol, 96%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-\text{d}_6$ ) δ (ppm) : 7.00 (2H, s), 7.18 (1H, d, J=6.0Hz), 7.42 (1H, d, J=6.0Hz), 8.40 (1H, s).

[0267] 製造例T-6. 6-アミノ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド

製造例T-5に記載の6-アミノ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(104mg, 0.594mmol)を水(1.5mL)および硫酸(1.5mL)の混合溶液に溶解し、加熱還流下3時間攪拌した。反応溶液に0°Cで5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、中性にした。析出した固体をろ取し、標記化合物(65mg, 0.33mmol, 56%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-\text{d}_6$ ) δ (ppm) : 7.19 (1H, d, J=5.9Hz), 7.25 (1H, d, J=6.0Hz), 8.48 (1H, s).

[0268] 製造例T-7. 6-アミノ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メ

チルエステル

6-アミノ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド(44mg, 0. 23 mmol)をメタノール(1mL)および硫酸(0. 5mL)の混合溶液に溶解し、加熱還流下、24時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(34mg, 0. 16mmol, 72%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.93 (3H, s), 7.09 (1H, d, J=6.0Hz), 7.11 (1H, d, J=6.0Hz), 8.54 (1H, s).

- [0269] 製造例T-8. 6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル

製造例T-7に記載の6-アミノ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル(10mg, 48 μ mol)、ナトリウム ナイトライト(10mg, 144 μ mol)をホスフィニックアシッド(0. 5mL)に溶解し、0°Cで1時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(10mg, 48 μ mol, 定量的)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.21 (1H, d, J=5.9Hz), 7.34 (1H, d, J=6.0Hz), 8.61 (1H, s), 11.4 (1H, s).

- [0270] 製造例T-9. 6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル

製造例T-8に記載の6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル(9mg, 43 μ mol)、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド(23mg, 65 μ mol)およびジメチル-ピリジン-4-イル-アミン(触媒量)をジクロロメタン(0. 5mL)に溶解し、室温で18. 5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、標記化合物(10mg, 29 μmol, 68%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.43 (1H, d, J=5.9Hz), 7.73 (1H, d, J=5.9Hz), 8.87 (1H, s).

[0271] 製造例T-10. チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル

製造例T-9に記載の6-トリフルオロメタンスルホニルオキシーチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル(10mg, 29 μmol)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(3.4mg, 2.9 μmol)、ギ酸(1.7 μl, 44 μmol)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(15 μl, 87 μmol)を1-メチル-2-ピロリドン(0.5mL)に溶解し、100°Cで1.5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水および酢酸エチル加え有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(7mg, 定量的)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.99 (3H, s), 7.36 (1H, d, J=6.4Hz), 7.62 (1H, d, J=6.0Hz), 8.70 (1H, d, J=1.6Hz), 9.17 (1H, d, J=2.0Hz).

[0272] 製造例U-1. チオフェン-3-イルカルバミックアシッド tert-ブチルエステル

チオフェン-3-カルボキシリックアシッド(2.50g, 19.5mmol)、ジフェニルホスホリル アジド(4.62mL, 21.5mmol)、トリエチルアミン(3.26mL, 23.4mmol)をtert-ブタノール(50mL)に溶解し、加熱還流下3.5時間攪拌した。反応溶液に水を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(3.33g, 16.7mmol, 86%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.46 (9H, s), 6.97 (1H, d, J=5.2Hz), 7.16 (1H, s), 7.38 (1H, m), 9.61 (1H, s).

[0273] 製造例U-2. (2-ホルミル-チオフェン-3-イル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル

製造例U-1に記載のチオフェン-3-イルカルバミックアシッド tert-ブチルエステル(1.00g, 5.02mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、-78°Cでn-ブチルリチウム(2.47Mヘキサン溶液, 4.47mL, 11.0mmol)を加え、-78°Cで1時間攪拌した。反応溶液にN,N-ジメチルホルムアミド(466μl, 6.02mmol)を-78°Cで加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(1.14g, 定量的)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.50 (9H, s), 7.60 (1H, d, J=5.3Hz), 8.02 (1H, d, J=5.3Hz), 9.94 (1H, s), 10.1 (1H, s).

[0274] 製造例U-3. 5-アミノ-チエノ[3,2-b]ピリジン-6-カルボニトリル

製造例U-2に記載の(2-ホルミル-チオフェン-3-イル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル(500mg, 2.20mmol)およびマロノニトリル(153mg, 2.31mmol)を、ピペリジン(触媒量)を添加したエタノール(10mL)に溶解し、加熱還流下、1時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、析出した固体をろ取し、標記化合物(215mg, 1.23mmol, 56%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.76 (2H, s), 7.22 (1H, dd, J=0.73, 5.5Hz), 8.22 (1H, d, J=5.5Hz), 8.64 (1H, s).

[0275] 製造例U-4. 5-アミノ-チエノ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド

製造例T-6と同様の手法により、製造例U-3に記載の5-アミノ-チエノ[3,2-b]ピリジン-6-カルボニトリル(208mg, 1.19mmol)から標記化合物(200mg)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 7.27 (1H, dd, J=0.73, 5.5Hz), 8.28 (1H, d, J=5.5Hz), 8.92 (1H, s).

[0276] 製造例U+-1. 5-オキソ-4,5-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例T-8と同様の手法により、製造例U-4に記載の5-アミノ-チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド（5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル）-アミド（37mg, 97 μ mol）から標記化合物（17mg, 44 μ mol, 46%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.59 (2H, d, J=5.9Hz), 6.49 (1H, d, J=3.8Hz), 6.79 (1H, d, J=3.7Hz), 7.07—7.15 (4H, m), 7.37 (2H, t, J=7.7Hz), 8.15 (1H, d, J=5.5Hz), 8.94 (1H, s), 10.3 (1H, m), 13.0 (1H, s).

[0277] 製造例U+-2. トリフルオロメタンスルホニックアシッド 6-((5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イルエステル

製造例T-9と同様の手法（ただし、ジクロロメタンの代わりにN, N-ジメチルホルムアミドを用いた。）で、製造例U+-1に記載の5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド（5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル）-アミド（12mg, 31 μ mol）から標記化合物（11mg, 21 μ mol, 68%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.53 (2H, d, J=5.5Hz), 6.53 (1H, d, J=3.8Hz), 6.83 (1H, d, J=4.4Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6Hz), 7.13 (1H, t, J=7.7Hz), 7.37 (2H, t, J=7.7Hz), 7.65 (1H, d, J=5.5Hz), 8.50 (1H, d, J=5.7Hz), 8.97 (1H, s), 9.39—9.44 (1H, m).

[0278] 製造例1. 4-ベンジルオキシベンジルアミン

4-ベンジルオキシベンジルクロリド（25g, 0. 107mol）をN, N-ジメチルホルムアミド（75mL）に溶解した溶液にカリウム フタルイミド（20g, 0. 108mol）を加え、加熱還流下、3時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、2-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソインドール-1, 3-ジオン（37g, 定量的）を薄茶色固体として得た。

次に、得られた2-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソインドール-1, 3-ジオン（37g, 0. 107mol）のエタノール（1L）溶液に、ヒドラジン-水和物（8. 04g, 0. 161

mol)を加え、加熱還流下、8時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、水を加えエタノールを減圧下留去した。残渣に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水、2N水酸化ナトリウム水溶液、水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1;以下、NHシリカゲルは富士シリシア製のものを使用した。)で精製し、標記化合物(15g, 64%)を白色固体として得た。

[0279] 製造例2. 3-ベンジルオキシベンジルアミン

氷冷下、3-ベンジルオキシベンジルアルコール(3. 0g, 14. 0mmol)のジクロロメタン(30mL)溶液にメタヌスルホニルクロリド(1. 39mL, 16. 8mmol)およびトリエチルアミン(2. 34mL, 16. 8mmol)を加え、終夜攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、1-ベンジルオキシ-3-クロロメチルベンゼン(2. 2g, 67%)を無色油状物として得た。

次に、イミノジカルボキシリックアシッド ジー-tert-ブチルエステル(2. 12g, 8. 76mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(13mL)溶液に水素化ナトリウム(0. 39g, 9. 86mmol, 60% in oil)を加え、60°Cで6時間攪拌し、1-ベンジルオキシ-3-クロロメチルベンゼン(1. 0g, 4. 30mmol)を加え、さらに60°Cで4時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、ジクロロメタンと水を加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、(3-ベンジルオキシベンジル)イミノジカルボキシリックアシッド ジー-tert-ブチルエステル(691mg, 39%)を淡黄色油状物として得た。

最後に、(3-ベンジルオキシベンジル)イミノジカルボキシリックアシッド ジー-tert-ブチルエステル(691mg, 1. 67mmol)を氷冷し、トリフルオロアセティックアシッド(3mL)を加え、30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、白色ロウ状固体として標記化合物(292mg, 82%)を得た。このものをこれ以上精製することなく次

の反応に用いた。

[0280] 製造例3. 4-フェノキシベンジルアミン

氷水で冷却した4-フェノキシベンゾイックアシッド(5. 0g, 23. 3mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(2. 20g, 58. 3mmol)および濃硫酸のジエチルエーテル溶液(1. 6mL)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を氷水で冷却し、メタノールを加えた後室温まで戻し、30分攪拌した。再度その反応液を冷却し、酢酸エチルと2N水酸化ナトリウム水溶液を加え分配し、有機層を10%食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより無色固体として4-フェノキシベンジルアルコール(4. 66g, 定量的)を得た。この4-フェノキシベンジルアルコールを用いて、製造例2と同様の反応を行い標記化合物(886mg)を薄茶色固体として得た。

[0281] 製造例4. 3-フェノキシベンジルアミン

製造例2と同様の手法を用いて、3-フェノキシベンジルアルコールから標記化合物を薄茶色固体として得た。

[0282] 製造例5. C-ビフェニル-3-イル-メチルアミン

窒素雰囲気下、3-シアノフェニルボロニックアシッド(1. 0g, 6. 81mmol)およびブロモベンゼン(1. 07g, 6. 81mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液にテトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(0. 393g, 0. 341mmol)および炭酸セシウム(2. 77g, 8. 51mmol)を加え、加熱還流下、4時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、ビフェニル-3-カルボニトリル(821mg, 67%)を黄色固体として得た。

次に、氷水で冷却した水素化アルミニウムリチウム(0. 435g, 11. 5mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、得られたビフェニル-3-カルボニトリル(821mg, 4. 58mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を氷水で冷却し、メタノールおよび水(9:1)の混合溶液を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライトを用いて濾過を行い不溶物を取り除いた。ろ液を分配し、

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、標記化合物(527mg, 63%)を茶色油状物として得た。このものをこれ以上精製することなく、次の反応に用いた。

[0283] 製造例6. 4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン

4-シアノフェノール(3. 0g, 25. 2mmol)および3-フルオロベンジルブロミド(3. 1mL, 25. 2mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(30mL)溶液に炭酸カリウム(8. 71g, 63. 0mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンゾニトリル(5. 31g, 93%)を無色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(1. 25g, 133. 0mmol)のテトラヒドロフラン(15 mL)溶液に、4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンゾニトリル(218mg, 0. 615 mmol)のテトラヒドロフラン(12mL)溶液を氷冷下で加え、室温で19時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、氷冷下30分攪拌した。その溶液をセライトを用いて濾過し、不溶物を取り除いた。ろ液を分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(1. 33g, 44%)を黄色固体として得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

[0284] 製造例7. C-(4-フェノキシピリジン-2-イル)-メチルアミン

4-フェノキシピリジン(3. 0g, 17. 5mmol)のジクロロメタン(500mL)溶液に、氷冷下3-クロロ-1-ベンゾイックアシッド(5. 18g, 21. 0mmol)を加え、22時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で10分攪拌した後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-フェノキシピリジン-N-オキシド(3. 3g, 定量的)を淡黄色固体として得た。

得られた固体(3. 3g, 17. 6mmol)をアセトニトリル(18mL)に溶解し、トリメチルシリルシアニド(6. 6mL, 52. 8mmol)とトリエチルアミン(4. 9mL, 35. 2mmol)を加え、加熱還流下、5時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系=4:1)で精製し、4-フェノキシピリジン-2

－カルボニトリル(2. 5g, 73%)を淡黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(725mg, 19. 1mmol)のテトラヒドロフラン(6. 0mL)溶液に、得られた4-フェノキシ-ピリジン-2-カルボニトリルの一部(1. 5g, 7. 65mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液を氷冷下で加え、室温で15時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物(730mg, 48%)を薄茶色油状物として得た。このものをこれ以上精製することなく、次の反応に用いた。

[0285] 製造例8. 3-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミン

製造例1と同様の手法を用いて、3-(4-フルオロフェノキシ)ベンジルブロミド(944mg, 3. 36mmol)から標記化合物(790mg, 定量的)を淡黄色固体として得た。

[0286] 製造例9. 3-(4-メキシフェノキシ)-ベンジルアミン

3-(4-メキシフェノキシ)ベンズアルデヒド(5. 0g, 21. 9mmol)のメタノール(35mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0. 86g, 22. 8mmol)を2N水酸化ナトリウム水溶液(2. 5mL)に溶解した溶液を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸にて中和した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより(3-(4-メキシフェノキシ)-フェニル)-メタノール(5. 3g, 定量的)を無色油状物として得た。

得られた(3-(4-メキシフェノキシ)-フェニル)-メタノール(2. 0g, 8. 73mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、氷冷下、メタンスルホニルクロリド(0. 81mL, 10. 5mmol)およびトリエチルアミン(1. 46mL, 10. 5mmol)を加え、19時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することによりメタンスルホニックアシッド3-(4-メキシフェノキシ)ベンジルエステル(2. 4g, 89%)を薄茶色油状物として得た。

次に、製造例1と同様の手法を用いて、得られたメタンスルホニックアシッド3-(4-メキシフェノキシ)ベンジルエステル(2. 4g, 7. 78mmol)から標記化合物(859mg, 89%)を淡黄色固体として得た。

[0287] 製造例10. 3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-ベンジルアミン

製造例9と同様の手法により、3-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンズアルデヒド(5.01g, 18.8mmol)から標記化合物(2.63g)を茶色油状物として得た。

[0288] 製造例11. 3-(3-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミン

3-フルオロフェノール(500mg, 4.46mmol)および3-フルオロベンゾニトリル(540mg, 4.46mmol)のジメチルスルホキシド(1.0mL)溶液に、カリウムtert-ブロキシド(500mg, 4.46mmol)を加え、140°Cで3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系=4:1)で精製し、3-(3-フルオロフェノキシ)-ベンゾニトリル(3.13mg, 33%)を黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(139mg, 3.68mmol)のテトラヒドロフラン(3.0mL)溶液に、得られた3-(3-フルオロフェノキシ)-ベンゾニトリル(313mg, 1.47mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を氷冷下で加え、室温で18時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で10分攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物(285mg, 89%)を黄色油状物として得た。

[0289] 製造例12. 4-(フラン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン

4-シアノフェノール(2.0g, 16.8mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、氷冷下、トリフェニルホスфин(6.6g, 25.2mmol)、フルフリルアルコール(1.65g, 16.8mmol)およびジエチルアゾジカルボキシレート(3.97mL, 25.2mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製、得られた粗精製物をさらにNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、4-フラン-2-イルメトキシ)-ベンゾニトリル(106mg, 3%)を淡黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(50mg, 1.33mmol)のテトラヒドロフラン(1.0mL)溶液に、得られた4-フラン-2-イルメトキシ)-ベンゾニトリル(106mg, 0.532

mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を氷冷下で加え、室温で4時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物(76mg, 70%)を黄色固体として得た。

[0290] 製造例13. 4-(チオフェン-2-イルメキシ)-ベンジルアミン

2-チオフェンメタノール(2. 0g, 17. 5mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、氷冷下、メタンスルホニルクロリド(1. 63mL, 21. 0mmol)およびトリエチルアミン(2. 93mL, 21. 0mmol)を加え、13時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去することによりメタンスルホニックアシッド 2-チオフェン-2-イルメチルエステル(2. 4g)を茶色油状物として得た。

次に、得られたメタンスルホニックアシッド 2-チオフェン-2-イルメチルエステル(2. 4g, 12. 6mmol)およびp-シアノフェノール(1. 50g, 12. 6mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(25mL)溶液に炭酸カリウム(4. 35g, 32. 5mmol)を加え、室温で13時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、4-(チオフェン-2-イルメキシ)-ベンゾニトリル(1. 88g)を白色固体として得た。

さらに、水素化アルミニウムリチウム(220mg, 5. 80mmol)のテトラヒドロフラン(2. 5mL)溶液に、得られた4-(チオフェン-2-イルメキシ)-ベンゾニトリル(500mg, 2. 32mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を氷冷下で加え、室温で4時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物(415mg, 82%)を無色固体として得た。

[0291] 製造例14. 4-(チオフェン-3-イルメチル)-ベンジルアミン

製造例13と同様の手法により、3-チオフェンメタノールから標記化合物(419mg)を薄茶色固体として得た。

[0292] 製造例15. 4-((S)-1-フェニル-エトキシ)-ベンジルアミン

4-ブロモベンゾニトリル(500mg, 2. 75mmol)およびS-(*-*)- $\alpha$ -フェニルエチルアルコール(403mg, 3. 30mmol)のトルエン(5mL)溶液に、水素化ナトリウム(220mg, 5. 49mmol; 60% in oil)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(38mg, 0. 0413mmol)および2, 2-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1, 1-ビナフチル(67mg, 0. 099mmol)を加え、70°Cで4時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、4-(1-フェニルエトキシ)ベンゾニトリル(159mg, 26%)を無色油状物として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(68mg, 1. 78mmol)のテトラヒドロフラン(5. 0mL)溶液に、得られた4-(1-フェニルエトキシ)ベンゾニトリル(159mg, 0. 712mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を氷冷下で加え、加熱還流下2時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、メタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物(172mg, 定量的)を黄色油状物として得た。

[0293] 製造例16. C-(6-フェノキシピリジン-2-イル)-メチルアミン

2, 6-ジブロモピリジン(20g, 84. 4mmol)およびフェノール(7. 94g, 84. 4mmol)のジメチルスルホキシド(200mL)溶液に、カリウムtert-ブトキシド(9. 47g, 84. 4mmol)を加え、160°Cで7時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、2-ブロモ-6-フェノキシピリジン(19. 6g, 93%)を黄色固体として得た。

次に、窒素雰囲気下、得られた2-ブロモ-6-フェノキシピリジン(1. 0g, 4. 0mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(30mL)溶液にジンク シアニド(940mg, 8. 0mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(924mg, 0. 8mmol)を加え、100°Cで1時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、6-フェノキシーピリジン-2-カルボニトリル(524mg, 67%)を白色固体として得た。さらに、得られた6-フェノキシーピリジン-2-カルボニトリル(100mg, 0. 51mmol)のメタノール(5. 0mL)溶液に、10%パラジウム-炭素(50mg)を加え、水素雰囲気下(1気圧)、室温で24時間振盪した。触媒を濾過により除去し、ろ液を濃縮することにより標記化合物(65mg, 64%)を無色油状物として得た。

[0294] 製造例17. C-(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン  
 5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(1. 79g, 11. 6mmol)および3-ブロモフェノール(2. 00g, 11. 6mmol)のジメチルスルホキシド(22mL)溶液に炭酸カリウム(1. 76g, 12. 8mmol)を加え、70°Cで3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(2. 00g, 62%)を黄色油状物として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(204mg, 5. 39mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、得られた5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(1. 01g, 3. 59mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を加え、室温で2時間攪拌した。その後、水素化アルミニウムリチウム(68mg, 1. 80mmol)を加え、さらに室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物と脱ブロモ体の混合物(740mg)を薄茶色油状物として得た。この混合物は精製分離ができないので、精製することなく次の反応に用いた。

[0295] 製造例18. C-(5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

レゾルシノール(10g, 90. 8mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液に、炭酸カリウム(12. 6g, 90. 8mmol)およびベンジルブロミド(10. 8mL, 90. 8mmol)を加え、60°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した

後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、3-ベンジルオキシフェノール(6.0g, 33%)を薄茶色油状物として得た。

得られた3-ベンジルオキシフェノール(2.6g, 13.0mmol)および5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(2.0g, 13.0mmol)のジメチルスホキシド(25mL)溶液に、炭酸カリウム(1.98g, 14.0mmol)を加え、70°Cで3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(110mg, 2.8%)を薄茶色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(27mg, 0.716mmol)のテトラヒドロフラン(2.0mL)溶液に、上記で得られた5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(110mg, 0.358mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物(80mg, 72%)を赤色固体として得た。この化合物は精製することなく、次の反応に用いた。

[0296] 製造例19. (4-アミノメチルフェニル)-ベンジルアミン

窒素雰囲気下、ナトリウムtert-ブトキシド(7.44g, 77.4mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.38g, 0.415mmol)およびrac-2,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1-ビナフチル(0.172g, 0.277mmol)の混合物に、4-プロモベンゾニトリル(10g, 55.3mmol)およびベンジルアミン(11.8g, 0.11mol)のトルエン(100mL)溶液を加え、80°Cで5時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、セライト濾過して不溶物を除去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、4-ベンジルアミノベンゾニトリル(11.1g, 96%)を黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(911mg, 24.0mmol)のテトラヒドロフラン(60mL)溶液に、得られた4-ベンジルアミノベンゾニトリル(2.0g, 9.61mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化

合物(2. 0g, 定量的)を橙色油状物として得た。この化合物は精製することなく、次の反応へ用いた。

[0297] 製造例20. (4-アミノメチルフェニル)-フェニルアミン

窒素雰囲気下、ナトリウムtert-ブトキシド(7. 44g, 77. 4mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0. 38g, 0. 415mmol)およびrac-2,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1-ビナフチル(0. 172g, 0. 277mmol)の混合物に、4-ブロモベンゾニトリル(10g, 55. 3mmol)およびベンジルアミン(6. 5mL, 0. 11mol)のトルエン(100mL)溶液を加え、80°Cで5時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、セライト濾過して不溶物を除去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、4-フェニルアミノベンゾニトリル(6. 7g, 63%)を黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(1. 17g, 30. 9mmol)のテトラヒドロフラン(60mL)溶液に、得られた4-フェニルアミノベンゾニトリル(2. 0g, 10. 3mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を加え、室温で22時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物(2. 0g, 98%)を橙色油状物として得た。この化合物は精製することなく、次の反応へ用いた。

[0298] 製造例21. (4-アミノメチルベンジル)-フェニルアミン

4-シアノベンズアルデヒド(10g, 76. 3mmol)およびアニリン(4. 48mL, 76. 3mmol)のテトラヒドロフラン(370mL)溶液に、酢酸(21. 9mL, 0. 383mol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(32. 3g, 0. 153mol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、4-フェニルアミノメチルベンゾニトリル(5. 1g, 32%)を淡黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(0. 91g, 24mmol)のテトラヒドロフラン(60mL)溶液に、得られた4-フェニルアミノメチルベンゾニトリル(2. 0g, 9. 61mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢

酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物(1. 98g, 97%)を黄色油状物として得た。この化合物は精製することなく、次の反応へ用いた。

[0299] 製造例22. 5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-カルボニトリル

5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(2g, 13mmol)、3-フルオロフェノール(1. 75g, 15. 6mmol)および炭酸カリウム(3. 6g, 26mmol)をジメチルスルホキシド(15mL)に懸濁し、室温で16時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、標記化合物(670mg, 3. 1mmol, 23. 5%)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.83 (1H, d, J=4.0Hz), 7.08–7.26 (2H, m), 7.18–7.24 (1H, m), 7.49 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz), 7.81 (1H, d, J=4.0Hz).

[0300] 製造例23. C-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例22に記載の5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-カルボニトリル(670mg, 3mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(460mg, 12mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層をNHシリカゲルで濾過し、ろ液を減圧留去し、標記化合物(570mg, 2. 42mmol, 80. 7%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.08 (2H, brs), 3.80 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=3.6Hz), 6.66–6.70 (1H, m), 6.88–6.99 (3H, m), 7.39 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz).

[0301] 製造例24. C-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)メチルアミン

5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(0. 80g, 5. 2mmol)、フェノール(1. 0g, 10. 4mmol)および炭酸カリウム(2. 2g, 15. 6mmol)をジメチルスルホキシド(30mL)に懸濁し、室温で15. 5時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え分配し、有機層の水洗を3回行った。有機層にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、N Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)にて精製し、5-フェノキシチオフェン-2-カルボニトリル(720mg, 3. 6mmol, 69. 2%)を無色油

状物として得た。

この油状物のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(540mg, 14. 4mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=4:1)にて精製し、標記化合物(570mg, 2. 8mmol, 77. 2%)を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.34 (2H, brs), 3.78–3.82(2H, m), 6.47 (1H, d, J=4.0Hz), 6.65–6.68 (1H, m), 7.04–7.14 (3H, m), 7.34–7.40(2H, m).

[0302] 製造例25. 5-フェノキシチオフェン-2-カルボニトリル

5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(1. 5g, 9. 7mmol)、フェノール(1. 8g, 19. 4mmol)および炭酸カリウム(4. 0g, 29. 1mmol)をジメチルスルホキシド(20mL)に懸濁し、60°Cで50分攪拌し、さらに室温で終夜攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層の水洗を4回行った後、有機層にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンついでヘキサン:酢酸エチル=20:1ついで10:1)にて精製し、標記化合物(1. 4g, 7. 0mmol, 72. 1%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.75 (1H, d, J=4.0Hz), 7.23–7.31 (3H, m), 7.42–7.49 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=4.0Hz).

[0303] 製造例26. C-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例25に記載の5-フェノキシチオフェン-2-カルボニトリル(1. 4g, 7. 0mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(1. 1g, 28mmol)を加え、室温で25分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え、その混合溶液をセライトろ過し、さらに有機層を分配した。溶媒を減圧留去し、標記化合物(1. 29g, 6. 3mmol, 89. 9%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.92 (2H, brs), 3.74–3.80(2H, m), 6.46 (1H, d, J=3.6Hz), 6.62–6.66(1H, m), 7.02–7.14 (3H, m), 7.32–7.39 (2H, m).

[0304] 製造例27. 5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-カルボニトリル

5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(2. 0g, 13mmol)、4-フルオロフェノ-

ル(2. 9g, 26mmol)および炭酸カリウム(5. 4g, 39mmol)をジメチルスルホキシド(30mL)に懸濁し、60°Cで30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層の水洗を2回行った後、有機層をNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)にて精製し、標記化合物(3. 7g, 4-フルオロフェノールを含む)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.68–6.76 (2H, m), 7.26–7.38 (3H, m), 7.74–7.80 (1H, m).

[0305] 製造例28. C-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例27に記載の5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-カルボニトリル(4-フルオロフェノールを含む)(3. 7g)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(1. 3g, 34mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製し、標記化合物(1. 2g, 5. 4mmol)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.00 (2H, brs), 3.75–3.80 (2H, m), 6.44–6.48 (1H, m), 6.62–6.67 (1H, m), 7.08–7.14 (2H, m), 7.16–7.24 (2H, m).

[0306] 製造例29. 5-m-トリルオキシチオフェン-2-カルボニトリル

製造例27と同様の手法により、5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(1. 0g, 6. 5mmol)および3-メチルフェノール(1. 4g, 13mmol)から標記化合物(960mg, 4. 47mmol, 68. 7%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.31 (3H, s), 6.73 (1H, dd, J=0.8, 4.0Hz), 7.03–7.06 (1H, m), 7.07–7.12 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.77 (1H, dd, J=0.8, 4.0Hz).

[0307] 製造例30. C-(5-m-トリルオキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例28と同様の手法により、製造例29に記載の5-m-トリルオキシチオフェン-2-カルボニトリル(960mg, 4. 47mmol)から標記化合物(900mg, 4. 10mmol, 91. 7%)を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.03 (2H, brs), 2.34 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.51–6.54 (1H, m), 6.71–6.74 (1H, m), 6.90–7.03 (3H, m), 7.31 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz).

[0308] 製造例31. 5-p-トリルオキシチオフェン-2-カルボニトリル

製造例27と同じ手法により、5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(1. 0g, 6. 5mmol)および4-メチルフェノール(1. 4g, 13mmol)から標記化合物(1. 0g, 4. 65mmol, 71. 5%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.30 (3H, s), 6.69–6.71 (1H, m), 7.15–7.18 (2H, m), 6.24–6.28 (2H, m), 7.15–7.78 (1H, m).

[0309] 製造例32. C-(5-p-トリルオキシチオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例28と同様の手法により、製造例31に記載の5-p-トリルオキシチオフェン-2-カルボニトリル(1. 0g, 4. 65mmol)から標記化合物(780mg, 3. 56mmol, 76. 5%)を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.06 (2H, br), 2.22 (3H, s), 3.76 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=3.6Hz), 6.62 (1H, d, J=3.6Hz), 6.90–6.98 (2H, m), 7.15–7.18 (2H, m).

[0310] 製造例33. 2-(4-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン

窒素気流下、2-(4-ブロモチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(1. 0g, 4. 3mmol)、3-フルオロフェノール(0. 95g, 8. 6mmol)、2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン(0. 078g, 0. 43mmol)、塩化銅(I)(0. 21g, 2. 7mmol)および炭酸セシウム(2. 8g, 8. 6mmol)をN-メチルピロリドン(10mL)に懸濁し、120°Cで4. 5時間攪拌した。その懸濁液に2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン(0. 12g, 0. 65mmol)を追加し、140°Cでさらに8時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過した後、水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗した。有機層にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去しNHシリカゲルに反応物を吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンついでヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製し、標記化合物(280mg, 1. 05mmol, 24. 4%)を無色油状物として得た

。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.88–3.96 (2H, m), 3.96–4.04 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.82–6.88 (2H, m), 6.91–6.97 (1H, m), 7.04–7.05 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=2.0Hz), 7.35–7.42 (1H, m).

[0311] 製造例34. 4-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例33に記載の2-(4-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(280mg, 1.05mmol)のメタノール(10mL)溶液にクエン酸水溶液(10mL)加え、室温で30分攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、標記化合物(210mg, 0.95mmol, 90%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.88–7.03 (3H, m), 7.38–7.46 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=1.6Hz), 7.88 (1H, d, J=1.6Hz), 9.86 (1H, s).

[0312] 製造例35. (C-(4-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例34に記載の4-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-カルバルデヒド(210mg, 0.95mmol)を7Nアンモニア/メタノール(30mL)に溶解し、ラネーニッケル(500mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて19時間攪拌した。反応液をセライトろ過して、ラネーニッケルを除き、ろ液にシリカゲルを加えた後、溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製し、標記化合物(70mg, 0.32mmol)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.11 (2H, brs), 3.82 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.80–6.95 (4H, m), 7.33–7.41 (1H, m).

[0313] 製造例36. 2-(5-(4-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン

-75°Cから-70°Cに冷却した2-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(1.8g, 7.7mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、n-ブチルリチウム(2.6Nヘキサン溶液、3.3mL, 8.47mmol)を滴下し、30分攪拌した。その反応液に4-フルオロベンジルブロミド(1.1mL, 8.47mmol)を、-70°C以下に保ちな

がら滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加えて減圧留去して反応混合物を吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンついでヘキサン:酢酸エチル=20:1ついで10:1)で精製し、標記化合物(560mg, 2. 04mmol, 26. 4%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.84–3.98 (4H, m), 4.08 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.75–6.78 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=3.6Hz), 7.08–7.15 (2H, m), 7.25–7.30 (2H, m).

[0314] 製造例37. 5-(4-フルオロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例36に記載の2-(5-(4-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(560mg, 2. 04mmol)のメタノール(20mL)溶液にクエン酸水溶液(20mL)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配し、有機層を2回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、標記化合物(460mg, 2. 09mmol)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.22 (2H, s), 7.08–7.18 (3H, m), 7.29–7.36 (2H, m), 7.83–7.87 (1H, m), 9.79 (1H, s).

[0315] 製造例38. C-(5-(4-フルオロベンジル)チオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例37に記載の5-(4-フルオロベンジル)チオフェン-2-カルバルデヒド(460mg, 2. 09mmol)に7Nアンモニア/メタノール(30mL)およびラネーニッケル(500mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて14時間攪拌した。触媒をセライトろ過により除去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製し、標記化合物(70mg, 0. 316mol, 15. 1%)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.20 (2H, brs), 3.78 (2H, s), 4.03 (2H, s), 6.58–6.80 (2H, m), 7.00–7.38 (4H, m).

[0316] 製造例39. 5-ベンジル-フラン-2-カルバルデヒド

-75°Cから-70°Cに冷却した2-フラン-2-イル-[1,3]ジオキソラン(5g, 36mol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、n-ブチルリチウム(2. 44Nヘキサン溶液、

15mL、39. 6mmol)を滴下し、1時間攪拌した。その溶液にベンジルブロミド(4. 7mL, 39. 6mmol)を−75°Cから−70°Cで滴下した。滴下終了後、冷浴を取り除き徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加えて減圧留去して反応混合物を吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:1ついで6:1)で精製し、2-(5-ベンジルーフラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(3. 8g, 16. 5mmol, 45. 9%)を黄色油状物として得た。

得られた2-(5-ベンジルーフラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(3. 8g, 16. 5mmol)をメタノール(15mL)、テトラヒドロフラン(10mL)および2N塩酸(15mL)の混合溶液に懸濁し、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配し、有機層を2回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(2. 5g, 13mmol)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.09 (2H, s), 6.45–6.48 (1H, m), 7.20–7.35 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=3.6Hz), 9.46 (1H, s).

[0317] 製造例40. 2-(5-ベンジルーチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン

製造例36と同様の手法で、ベンジルブロミドから標記化合物(520mg, 2. 1mmol, 41. 4%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.84–3.90 (2H, m), 3.90–3.98 (2H, m), 4.08 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.75–6.78 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=3.6Hz), 7.18–7.32 (5H, m).

[0318] 製造例41. 5-ベンジルーチオフェン-2-カルバルデヒド

製造例37と同様の手法で、製造例40に記載の2-(5-ベンジルーチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(520mg, 2. 1mmol)から標記化合物(不純物を含む、460mg)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.22 (2H, s), 7.11 (1H, d, J=3.6Hz), 7.20–7.34 (5H, m), 7.85 (1H, d, J=3.6Hz), 9.79 (1H, s).

[0319] 製造例42. C-(5-ベンジルーチオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例38と同様の手法で、製造例41に記載の5-ベンジルーチオフェン-2-カルバルデヒド(不純物を含む、460mg, 2. 27mmol)から標記化合物(270mg)を褐

色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.85 (2H, brs), 3.75 (2H, s), 4.01 (2H, s), 6.65–6.72 (2H, m), 7.15–7.30 (5H, m).

[0320] 製造例43. 2-(5-(3-クロロ-ベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン

2-(5-ブロモ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(7. 0g, 30mmol)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に、−75°Cから−68°Cでn-ブチルリチウム(2. 6N ヘキサン溶液、15. 6mL, 39mmol)を滴下し、20分攪拌した。その反応液に3-クロロベンジルブロミド(4. 3mL, 33mmol)を、−75°Cから−68°Cで滴下し、20分攪拌した。冷浴を取り除き、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(1. 6g, 5. 7mmol, 19. 0%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.82–4.00 (4H, m), 4.11 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.78–6.80 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=3.6Hz), 7.19–7.36 (4H, m).

[0321] 製造例44. 5-(3-クロロ-ベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例43に記載の2-(5-(3-クロロ-ベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(1. 6g, 5. 7mmol)のメタノール(20mL)溶液にクエン酸水溶液(2 0mL)を加え、室温で20分攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(1. 2g, 5. 08mmol, 89. 2%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.25 (2H, s), 7.12–7.15 (1H, m), 7.24–7.40 (4H, m), 7.86 (1H, d, J=3.6Hz), 9.80 (1H, s).

[0322] 製造例45. C-(5-(3-クロロ-ベンジル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例44に記載の5-(3-クロロ-ベンジル)チオフェン-2-カルバルデヒド(1. 2g, 5. 08mmol)の7Nアンモニア/メタノール(40mL)溶液に、ラネーニッケル(2 g)を加え、水素雰囲気下、室温で17時間攪拌した。反応液をセライトろ過して触媒を除いた後、そのろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸

エチルついで酢酸エチル:メタノール=5:1)で精製して、標記化合物(740mg, 3.12mmol, 61.4%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.94 (2H, brs), 3.76 (2H, s), 4.06 (2H, s), 6.69–6.72 (2H, m), 7.18–7.34 (4H, m).

[0323] 製造例46. 5-(4-クロロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

4-クロロフェノール(4.4g, 33.6mmol)のジメチルスルホキシド(30mL)溶液に水素化ナトリウム(1.34g, 33.6mmol, 60% in oil)を加え、室温で10分攪拌した。その反応液に5-ニトロフラン-2-カルバルデヒド(4.0g, 28mmol)を加え、室温で5分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を6回水洗した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンついでヘキサン:酢酸エチル=10:1ついで4:1)で精製して、標記化合物(3.3g, 14.9mmol, 53.0%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.89–5.93 (1H, m), 7.30–7.36 (2H, m), 7.50–7.60 (3H, m), 9.35–9.38 (1H, m).

[0324] 製造例47. C-(5-(4-クロロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例38と同様の手法により、製造例46に記載の5-(4-クロロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド(2.3g, 10.3mmol)から標記化合物(200mg, 0.90mmol, 8.7%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.56 (2H, s), 5.73 (1H, d, J=3.2Hz), 6.18 (1H, d, J=3.2Hz), 7.03–7.08 (2H, m), 7.40–7.45 (2H, m).

[0325] 製造例48. 5-フェノキシ-フラン-2-カルバルデヒド

製造例46と同様の手法により、フェノール(3.2g, 33.6mmol)および5-ニトロ-フラン-2-カルバルデヒド(4.0g, 28mmol)から標記化合物(2.3g, 12.2mmol, 43.5%)を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.85 (1H, d, J=4.0Hz), 7.25–7.33 (3H, m), 7.45–7.50 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=4.0Hz), 9.34 (1H, s).

[0326] 製造例49. C-(5-フェノキシ-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例38と同様の手法により、製造例48に記載の5-フェノキシ-フラン-2-カ

ルバルデヒド(1. 0g, 5. 3mmol)から標記化合物(250mg, 1. 32mmol, 24. 9%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.98 (2H, brs), 3.56 (2H, s), 5.67 (1H, d, J=3.2Hz), 6.16–6.18 (1H, m), 6.99–7.04 (2H, m), 7.10–7.16 (1H, m), 7.34–7.40 (2H, m).

[0327] 製造例50. 5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

製造例46と同様の手法のより、3-フルオロフェノール(1. 9g, 16. 8mmol)および5-ニトロ-フラン-2-カルバルデヒド(2. 0g, 14mmol)から標記化合物(1. 5g, 7. 3mmol, 52. 1%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.97–6.00 (1H, m), 7.10–7.20 (2H, m), 7.24–7.30 (1H, m), 7.48–7.55 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=3.6Hz) 9.37 (1H, s).

[0328] 製造例51. (5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メタノール

製造例50に記載の5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド(1. 5g, 7. 3mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(28.0mg, 7. 3mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗し、有機層をシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。溶媒を減圧留去し、標記化合物(1. 5g, 7. 2mmol)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.29 (2H, d, J=6.0Hz), 5.17 (1H, t, J=6.0Hz), 5.78–5.82 (1H, m), 6.78–6.82 (1H, m), 6.85–6.95 (2H, m), 6.98–7.04 (1H, m), 7.40–7.46 (1H, m).

[0329] 製造例52. 2-(5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン

2-(5-ブロモ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(3. 0g, 13mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、-75°Cから-69°Cでn-ブチルリチウム(2. 44Nヘキサン溶液、6. 4mL, 16. 9mmol)を滴下し、17分攪拌した。その反応液に3-フルオロベンジルブロミド(1. 7mL, 14. 3mmol)を、-75°Cから-69°Cで滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:

酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(478mg, 1.81mmol, 13.9%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.82–4.00 (4H, m), 4.13 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.78–6.80 (1H, m), 7.00–7.10 (4H, m), 7.30–7.37 (1H, m).

[0330] 製造例53. 5-(3-フルオロ-ベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例52に記載の2-(5-(3-フルオロ-ベンジル)チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(670mg, 2.53mmol)のメタノール(20mL)溶液に、飽和クエン酸水溶液(20mL)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、標記化合物(485mg, 2.2mmol, 87.0%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.25 (2H, s), 7.03–7.18 (4H, m), 7.30–7.40 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J=1.6, 3.6Hz), 9.80 (1H, d, J=1.6Hz).

[0331] 製造例54. 2-(5-(3-クロロ-ベンジル)-フラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン

製造例36と同様の方法により、2-フラン-2-イル-[1,3]ジオキソラン(5.0g, 36mol)および3-クロロベンジルブロミド(5.2mL, 39.6mmol)から標記化合物(1.34g, 5.07mmol, 14.1%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.84–4.02 (6H, m), 5.76 (1H, s), 6.10–6.12 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=3.2Hz), 7.16–7.20 (1H, m), 7.26–7.36 (3H, m).

[0332] 製造例55. 5-(3-クロロ-ベンジル)フラン-2-カルバルデヒド

製造例37と同様の手法により、製造例54に記載の2-(5-(3-クロロ-ベンジル)-フラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(1.34g, 5.07mmol)から標記化合物(1.03g, 4.68mmol, 82.1%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.11 (2H, s), 6.48–6.51 (1H, m), 7.20–7.24 (1H, m), 7.28–7.37 (3H, m), 7.46 (1H, d, J=3.2Hz), 9.46–9.49 (1H, m).

[0333] 製造例56. C-(5-(3-クロロ-ベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例38と同様の手法により、製造例55に記載の5-(3-クロロ-ベンジル)-フラン-2-カルバルデヒド(1.03g, 4.68mmol)から標記化合物(690mg, 3.12m

mol, 66. 6%%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.90 (2H, brs), 3.57 (2H, s), 3.92 (2H, s), 6.01 (1H, d, J=2.8Hz), 6.07 (1H, d, J=2.8Hz), 7.16–7.20 (1H, m), 7.24–7.34 (3H, m).

[0334] 製造例57. 1-ベンジル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

2, 5-ジメトキシ-テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(1g, 6. 25mmol)にベンジルアミン(540mg, 5. 00mmol)と酢酸(10mL)を加え、90°Cで20分攪拌した。反応液を水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液で1回、水で2回洗浄し、シリカゲルを敷いたグラスフィルターで濾過し、ろ液を減圧留去し、標記化合物(800mg, 4. 3mmol, 68. 8%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.18 (2H, s), 6.46 (1H, dd, J=2.0, 2.0Hz), 6.97 (1H, dd, J=2.0, 2.0Hz), 7.24–7.37 (5H, m), 7.71 (1H, dd, J=2.0, 2.0Hz), 9.63 (1H, s).

[0335] 製造例58. 1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例57と同様の手法により、2, 5-ジメトキシ-テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(2. 6g, 16mmol)および3-フルオロベンジルアミン(2. 0g, 16mmol)とから標記化合物(2. 33g, 11. 4mmol, 71. 7%)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.20 (2H, s), 6.44–6.48 (1H, m), 6.98–7.02 (1H, m), 7.07–7.17 (3H, m), 7.36–7.42 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=1.6Hz), 9.63 (1H, s).

[0336] 製造例59. C-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン

製造例58に記載の1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(1. 0g, 4. 9mmol)に7Nアンモニア／メタノール(40mL)およびラネーニックル(2g)を加え、水素雰囲気下、室温にて18時間攪拌した。触媒をセライトろ過により除去した後、ろ液にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1ついで1:1ついで酢酸エチル)で精製し、標記化合物(530mg, 2. 5mmol, 53. 0%)を褐色油状物として得

た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.50 (2H, s), 5.01 (2H, s), 5.95 (1H, d, J=2.0Hz), 6.64 (1H, d, J=1.2Hz), 6.69–6.74 (1H, m), 6.92–7.10 (3H, m), 7.32–7.38 (1H, m).

[0337] 製造例60. 1-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例57と同様の手法により、2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(2. 0g, 12. 5mmol)とC-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルメチルアミン(1. 9g, 12. 5mmol)とから標記化合物(2. 0g, 8. 7mmol, 69. 8%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.04 (2H, s), 5.97 (2H, s), 6.42–6.45 (1H, m), 6.80–7.00 (4H, m), 7.69–7.72 (1H, m), 9.61 (1H, s).

[0338] 製造例61. C-(1-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン

製造例59と同様の手法により、製造例60に記載の1-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(2. 0g, 8. 7mmol)から標記化合物(1. 5g, 6. 5mmol, 74. 7%)を淡緑色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.37 (2H, brs), 3.48 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 5.90 (1H, s), 5.95 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.66–6.72 (2H, m), 6.75 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=7.6Hz).

[0339] 製造例62. 1-フェネチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例57と同様の手法により、2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(1. 0g, 6. 25mmol)およびフェネチルアミン(600mg, 5. 0mmol)から標記化合物(840mg, 4. 2mmol, 84%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.03 (2H, t, J=7.2Hz), 4.19 (2H, t, J=7.2Hz), 6.38–6.42 (1H, m), 6.37–6.82 (1H, m), 7.15–7.30 (5H, m), 7.54–7.60 (1H, m), 9.57 (1H, s).

[0340] 製造例63. 1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例57と同様の手法により、2, 5-ジメトキシ-テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(3. 0g, 19mmol)およびO-ベンジルヒドロキシルアミン(2. 3g, 19mmol)から標記化合物(500mg, 2. 5mmol, 13. 1%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.24 (2H, s), 6.35-6.48 (1H, m), 7.05-7.08 (1H, m), 7.28-7.43 (5H, m), 7.74-7.77 (1H, m), 9.55 (1H, s).

[0341] 製造例64. (1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-イル)-メタノール

製造例63に記載の1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(50.0mg, 2. 5mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(7.5mg, 1. 97mmol)を加え、室温で10分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(168mg, 0.828mmol, 33. 1%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.22 (2H, d, J=5.6Hz), 4.60 (1H, t, J=5.6Hz), 5.10 (2H, s), 5.78-5.81 (1H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 6.78-6.81 (1H, m), 7.37-7.42 (5H, m).

[0342] 製造例65. (5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-チオフェン-2-イル)-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-メタノール

2-(5-ブロモ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(4. 0g, 17mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に、-75°Cから-70°Cでn-ブチルリチウム(2. 44Nヘキサン溶液、7. 4mL, 17. 9mmol)を滴下し、10分攪拌した。さらに反応液に5-メチルチオフェン-2-カルバルデヒド(2. 4g, 18. 7mmol)を、-75°Cから-70°Cで滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、溶媒を留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1ついで2:1)で精製し、標記化合物(2. 0g, 7. 09mmol, 41. 7%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.38 (3H, s), 3.88-4.04 (4H, m), 5.95 (1H, s), 6.04-6.08 (1H, m), 6.43-6.46 (1H, m), 6.60-6.63 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=3.6Hz), 6.83 (1H, d, J=3.6Hz), 7.02 (1H, d, J=3.6Hz).

[0343] 製造例66. 5-(5-メチル-チオフェン-2-イルメチル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

氷冷下、ヨウ化ナトリウム(6. 4g, 42. 6mmol)およびトリメチルシリルクロリド(4. 6g, 42. 6mmol)をアセトニトリル(100mL)に懸濁し、製造例65に記載の(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イルチオフェン-2-イル)-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-メタノール(2. 0g, 7. 09mmol)を滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。再度、氷冷した反応溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(10. 6mL)およびチオ硫酸ナトリウム五水和物(530mg, 2. 13mmol)を水(5mL)に溶かした溶液を加え、攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(790mg, 3. 56mmol, 50. 2%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.38 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.62–6.67 (1H, m), 6.76–6.80 (1H, m), 7.12–7.16 (1H, m), 7.85–7.90 (1H, m), 9.83 (1H, s).

[0344] 製造例67. (5-(5-メチル-チオフェン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル)-メタノール

製造例66に記載の5-(5-メチル-チオフェン-2-イルメチル)-チオフェン-2-カルバルデヒド(790mg, 3. 56mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(41mg, 1. 06mmol)を加え、室温で10分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層をシリカゲルを敷いたグラスフィルターで濾過し、ろ液を減圧留去して、標記化合物(640mg, 2. 86mmol, 80. 3%)を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.36 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 5.33 (1H, t, J=6.0Hz), 6.56–6.63 (1H, m), 6.66–6.76 (3H, m).

[0345] 製造例68. (5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-チオフェン-2-イル)-(5-メチル-フラン-2-イル)-メタノール

製造例65と同様の手法のより、2-(5-ブロモ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(4. 0g, 17mmol)および5-メチル-フラン-2-カルバルデヒド(1. 9g, 17mmol)から標記化合物(4. 2g, 16mmol)を赤褐色油状物として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.22 (3H, s), 3.89–3.96 (2H, m), 3.98–4.06 (2H, m), 5.83 (1H, d, J=4.8Hz), 5.96–6.02 (2H, m), 6.11–6.13 (1H, m), 6.22–6.24 (1H, m), 6.82–6.84 (1H, m), 7.02–7.05 (1H, m).

[0346] 製造例69. 5-(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例66と同様の手法により、製造例68に記載の5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-チオフェン-2-イル)-(5-メチル-フラン-2-イル)-メタノール(4. 2g, 1.6mmol)から標記化合物(400mg, 1. 9mmol, 11. 8%)を褐色油状物として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.21 (3H, s), 4.24 (2H, s), 5.98–6.02 (1H, m), 6.12–6.14 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=3.6Hz), 7.89 (1H, d, J=3.6Hz), 9.82 (1H, s).

[0347] 製造例70. (5-(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル)-メタノール

製造例67と同様の手法により、製造例69に記載の5-(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-カルバルデヒド(400mg, 1. 9mmol)から標記化合物(210mg, 1. 0mmol, 52. 6%)を褐色油状物として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.20 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.53 (2H, d, J=5.6Hz), 5.33 (1H, t, J=5.6Hz), 5.94–5.98 (1H, m), 6.02 (1H, d, J=2.8Hz), 6.70–6.77 (2H, m).

[0348] 製造例71. ベンゾフラン-2-イル-(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-チオフェン-2-イル)-メタノール

製造例65と同様の手法により、2-(5-ブロモ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(6. 0g, 26mmol)およびベンゾフラン-2-カルバルデヒド(3. 8g, 26mmol)から標記化合物(7. 2g, 23. 8mmol, 91. 5%)を黄色油状物として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.88–4.06 (4H, m), 5.98 (1H, s), 6.08–6.11 (1H, m), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 6.78 (1H, s), 6.95 (1H, d, 3.6Hz), 7.07 (1H, d, J=3.6Hz), 7.20–7.30 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.0Hz), 7.61 (1H, d, J=7.2Hz).

[0349] 製造例72. (5-ベンゾフラン-2-イルメチル-チオフェン)-メタノール

製造例66と同様の手法により、製造例71に記載のベンゾフラン-2-イル-(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-チオフェン-2-イル)-メタノール(3. 0g, 9. 9mmol)から(ベンゾフラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-カルバルデヒド(1. 3g, 5. 4mmol, 54. 5%)を褐色油状物として得た。この油状物(1. 2g)を用いて製造例67と同様の手法により標記化合物(900mg, 3. 7mmol, 68. 5%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.32 (2H, s), 4.55 (2H, d, J=5.6Hz), 5.36 (1H, t, J=5.6Hz), 6.67 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=3.2Hz), 6.83 (1H, d, J=3.2Hz), 7.17 - 7.27 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=8.0Hz), 7.56 (1H, d, J=7.2Hz).

[0350] 製造例73. 1-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例57と同様の手法により、2, 5-ジメトキシ-テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(2. 0g, 12. 5mmol)およびアニリン(930mg, 10mmol)から標記化合物(1. 2, 7. 0mmol, 70%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.67 - 6.70 (1H, m), 7.32 - 7.39 (1H, m), 7.48 - 7.55 (3H, m), 7.65 - 7.70 (2H, m), 8.22 - 8.26 (1H, m), 9.77 (1H, s).

[0351] 製造例74. C-(1-フェニル-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン

製造例59と同様の手法により、製造例73に記載の1-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(1. 2g, 7. 0mmol)から標記化合物(580mg, 3. 37mmol, 48. 1%)を淡緑色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.58 (2H, s), 6.19 - 6.22 (1H, m), 7.16 - 7.22 (2H, m), 7.24 - 7.28 (1H, m), 7.38 - 7.44 (2H, m), 7.47 - 7.52 (2H, m).

[0352] 製造例75. (3-フェノキシ-ベンジル)-カルバミックアシッド フェニルエステル

製造例4に記載された3-フェノキシベンジルアミン(0. 5g, 2. 5mmol)およびトリエチルアミン(0. 35mL, 2. 5mmol)をフェニル クロロホルメート(0. 29mL, 2. 3mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、氷冷下滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出して濃縮し、標記化合物(0. 7g, 2. 2mmol, 88%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.24 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.87 - 7.49 (14

H, m), 8.29 (1H, t, J=6.0 Hz).

[0353] 製造例76. 5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

2, 4-ジフルオロフェノール(6. 54mL, 68. 0mmol)のジメチルスルホキシド(7. 0mL)溶液に、水素化ナトリウム(4534mg, 68. 0mmol, 60% in oil)を加え40分攪拌した。反応液に5-ニトロ-2-フラアルデヒド(8000mg, 56. 7mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(4134mg, 18. 44mmol, 33%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 5.54 (1H, d, J=3.6Hz), 6.90-7.03 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=3.6Hz), 7.24-7.31 (1H, m), 9.40 (1H, s).

[0354] 製造例77. C-(5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン

5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド(2060mg, 9.19mmol)の7Nアンモニア/メタノール溶液(100mL)溶液に、ラネーニッケル(5.9g)を加え、水素雰囲気下、室温にて24時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(1814mg, 88. 06mmol, 87. 7%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.70 (2H, brs), 3.55 (2H, s), 5.55 (1H, d, J=3.2Hz), 6.13 (1H, d, J=3.2Hz), 7.05-7.22 (1H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.43-7.50 (1H, m).

[0355] 製造例78. 5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

2, 5-ジフルオロフェノール(3360mg, 25. 83mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(60mL)溶液に、水素化ナトリウム(1032mg, 25. 83mmol, 60% in oil)を加え1時間攪拌した。反応液に5-ブロモ-2-フラアルデヒド(3826mg, 21. 52mmol)を加え、60°Cで12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後

、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(1104mg, 4.92mmol, 22.9%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 5.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.93-7.04 (2H, m), 7.15-7.22 (1H, m), 7.24 (1H, d, J=3.6Hz), 9.43 (1H, s).

[0356] 製造例79. C-(5-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例77と同様の手法により、5-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド(2402mg, 11.65mmol)から標記化合物(2353mg, 10.50mmol, 97%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.72 (2H, brs), 3.56 (2H, s), 5.71 (1H, d, J=3.2Hz), 6.17 (1H, d, J=3.2Hz), 7.01-7.12 (2H, m), 7.41-7.50 (1H, m).

[0357] 製造例80. 2-ベンジルオキシチオフェン

氷冷下、ベンジルアルコール(3.45mL, 33.3mmol)の1,2-ジメトキシエタン(80mL)溶液に、n-ブチルリチウム(2.6Mヘキサン溶液, 13.5mL, 33.3mmol)を滴下し、10分攪拌した。塩化銅(I)(5210mg, 49.45mmol)を加え、氷冷下10分攪拌した後、室温で2.5時間攪拌した。さらに2-ヨードチオフェン(4995mg, 23.78mmol)およびピリジン320mLを加え、加熱還流下、13時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、1N塩酸、亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(420mg, 2.21mmol, 9.5%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 5.08 (2H, s), 6.28 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 6.57 (1H, dd, J=1.6, 5.6Hz), 6.71 (1H, dd, J=4.0, 5.6Hz), 7.30-7.47 (5H, m).

[0358] 製造例81. 5-ベンジルオキシチオフェン-2-カルボニトリル

窒素雰囲気下、2-ベンジルオキシチオフェン(184mg, 0.967mmol)のジエチルエーテル(4mL)溶液に、-78°Cにてn-ブチルリチウム(2.47Mヘキサン溶液, 0.47mL, 1.16mmol)を加えた後、氷冷下で1.5時間攪拌した。再び-78°Cに冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド(487μl, 4.84mmol)を加え、室温に

昇温しながら45分攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルで濾過し、ろ液を減圧濃縮し、5-ベンジルオキシ-チオフェン-2-カルバルデヒド(171mg)を得た。

得られた5-ベンジルオキシ-チオフェン-2-カルバルデヒド(171mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(4mL)に溶解し、ピリジン(82  $\mu$ l, 1. 02mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(65mg, 0. 94mmol)を加え、60°Cで30分攪拌した後、氷冷し1, 1'-カルボニルジイミダゾール(635mg, 3. 92mmol)を加え、再度60°Cに昇温して35分攪拌し、トリエチルアミン(272  $\mu$ l, 1. 96mmol)を加えさらに30分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層をシュウ酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(30mg, 0. 14mmol, 14%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 5.15 (2H, s), 6.28 (1H, d, J=4.0Hz), 7.32 (1H, d, J=4.0Hz), 7.38-7.48 (5H, m).

[0359] 製造例82. 2-(5-(3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン

窒素雰囲気下、-78°Cに冷却した2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)フラン(82.72mg, 59. 03mmol)のテトラヒドロフラン(160mL)溶液に、n-ブチルリチウム(2. 66Mヘキサン溶液, 25. 5mL, 67. 88mmol)を滴下し、10分攪拌した。この溶液に3-フルオロベンジルブロミド(14. 50g, 76. 73mmol)のテトラヒドロフラン(60mL)溶液を滴下し、-78°Cで1時間、室温で1. 25時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物と原料である2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)フランの混合物(8033mg)を得た。

[0360] 製造例83. 5-(3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルバルデヒド

2-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-[1,3]ジオキランおよび2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フランの混合物(8033mg)のメタノール(80mL)溶液に、シュウ酸(22g, 115mmol)の水溶液(80mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(4084mg, 20.0mmol, 34%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.07 (2H, s), 6.23 (1H, d, J=4.0Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.18 (1H, d, J=4.0Hz), 7.25-7.37 (1H, m), 9.56 (1H, s).

[0361] 製造例84. C-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例77と同様の手法により、5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-カルバルドヒド(4084mg, 20.0mmol)から標記化合物(4104mg, 20.0mmol, 100%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.60 (2H, brs), 3.31 (2H, s), 3.93 (2H, s), 5.97-6.11 (2H, m), 6.82-7.15 (3H, m), 7.20-7.41 (1H, m).

[0362] 製造例85. 2-(3-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-プロピル)-イソインドール-1,3-ジオン

1H-1,2,3-トリアゾール(2000mg, 28.96mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(60mL)溶液に、水素化ナトリウム(1159mg, 28.96mmol, 60% in oil)を加え30分攪拌した。この中にN-(3-ブロモプロピル)フタルイミド(7057mg, 26.32mmol)およびヨウ化カリウム(431mg, 2.63mmol)を加え、70°Cにて3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(3526mg, 13.75mmol, 47%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.19-2.28 (2H, m), 3.65 (2H, t, J=6.8Hz), 4.51 (2H, t, J=6.8Hz), 7.74 (2H, s), 7.80-7.89 (4H, m).

[0363] 製造例86. 3-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-プロピルアミン

2-(3-[1, 2, 3]トリアゾール-2-イル-プロピル)-イソインドール-1, 3-ジオン(1782mg, 6. 95mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン混合溶液(5:4, 27mL)に、ヒドラジン-水和物(371 $\mu$ l, 7. 65mmol)を加え、室温で5日間攪拌した。メタノール(8mL)を加え、さらに加熱還流下、3. 25時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフランに溶解しNHシリカゲルに吸着させ、NHシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール系)により精製し、標記化合物(491mg, 1. 36mmol, 19. 6%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.85-1.93 (2H, m), 2.46-2.51 (2H, m), 4.42-4.52 (2H, m), 7.75 (2H, s).

[0364] 製造例87. 3-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル

3-ブロモ-ベンゾニトリル(500mg, 2. 75mmol)、ベンジルアミン(360 $\mu$ l, 3. 30mmol)、2, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(8. 6mg, 14 $\mu$ mol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(19mg, 21 $\mu$ mol)およびナトリウムtert-ブトキシド(370mg, 3. 85mmol)をトルエン(10mL)に懸濁し、窒素雰囲気下、80°Cで22時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過した後、ろ液を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=15:1)で精製し、標記化合物(331mg, 1. 59mmol, 58%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.33 (2H, m), 4.34 (1H, s), 6.79-6.83 (2H, m), 6.97 (1H, dt,  $J$ =1.2, 7.7Hz), 7.22 (1H, t,  $J$ =8.1Hz), 7.29-7.39 (5H, m).

[0365] 製造例88. 4-フェニルアミノ-ベンゾニトリル

製造例87と同様の手法により、4-ブロモ-ベンゾニトリル(500mg, 2. 75mmol)およびフェニルアミン(300 $\mu$ l, 3. 30mmol)から標記化合物(460mg, 2. 37mmol, 86%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 6.04 (1H, s), 6.97 (2H, d,  $J$ =8.8Hz), 7.12 (1H, t,  $J$ =7.3Hz), 7.17 (2H, d,  $J$ =7.7Hz), 7.36 (2H, t,  $J$ =7.5Hz), 7.48 (2H, d,  $J$ =8.8Hz).

[0366] 製造例89. 4-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル

製造例87と同様の手法により、4-ブロモ-ベンゾニトリル(500mg, 2. 75mmol)およびベンジルアミン(360 $\mu$ l, 3. 30mmol)から標記化合物(472mg, 2. 27mmol,

1, 83%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.38 (2H, d, J=5.5Hz), 4.58 (1H, s), 6.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29–7.39 (5H, m), 7.42 (2H, d, J=8.8Hz).

[0367] 製造例90. 2-(3-ブロモフェニル)-[1, 3]ジオキソラン

3-ブロモベンズアルデヒド(4. 00g, 21. 6mmol)、エタン-1, 2-ジオール(6. 03mL, 108mmol)、トルエン-4-スルホニックアシッド一水和物(186mg, 1. 08mmol)をトルエン(80mL)に溶解し、加熱還流下、4時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(4. 79g, 20. 9mmol, 97%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.02–4.05 (2H, m), 4.07–4.13 (2H, m), 5.79 (1H, s), 7.23–7.27 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=7.7Hz), 7.49 (1H, dt, J=1.1, 7.1Hz), 7.64 (1H, s).

[0368] 製造例91. 2-(3-フェニルスルファニルフェニル)-[1, 3]ジオキソラン

窒素雰囲気下、製造例90に記載の2-(3-ブロモフェニル)-[1, 3]ジオキソラン(515mg, 2. 25mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、-78°Cでn-ブチルリチウム(2. 47Mヘキサン溶液, 1. 64mL, 4. 05mmol)を加え、15分攪拌した後、ジフェニルジスルフィド(540mg, 2. 48mmol)を加え、3時間攪拌した。反応溶液を0°Cに冷却して水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(402mg, 1. 56mmol, 69%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.01–4.06 (2H, m), 4.09–4.14 (2H, m), 5.76 (1H, s), 7.22–7.39 (8H, m), 7.48 (1H, s).

[0369] 製造例92. 3-フェニルスルファニルベンズアルデヒド

製造例91に記載の2-(3-フェニルスルファニルフェニル)-[1, 3]ジオキソラン(396mg, 1. 53mmol)をエタノール(5mL)、水(5mL)、テトラヒドロフラン(5mL)

および硫酸(1mL)の混合溶液に溶解し、加熱還流下2.5時間攪拌した。反応溶液を0°Cに冷却して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(323mg, 1.51mmol, 98%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.31–7.39 (3H, m), 7.41–7.50 (3H, m), 7.52 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, s), 9.94 (1H, s).

[0370] 製造例93. (3-フェニルスルファニル-フェニル)-メタノール

製造例92に記載の3-フェニルスルファニル-ベンズアルデヒド(321mg, 1.49mmol)をエタノール(6mL)に溶解し、0°Cで水素化ホウ素ナトリウム(113mg, 2.98mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(220mg, 1.02mmol, 68%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.73 (2H, s), 4.66 (1H, s), 7.18–7.37 (9H, m).

[0371] 製造例94. 2-(3-フェニルスルファニル-ベンジル)-イソインドール-1,3-ジオン

製造例93に記載の(3-フェニルスルファニル-フェニル)-メタノール(212mg, 0.980mmol)、フタルイミド(144mg, 0.980mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート( $170\ \mu\text{l}$ , 1.08mmol)およびトリフェニルホスфин(308mg, 1.18mmol)をテトラヒドロフラン(4mL)に溶解し、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(124mg, 0.359mmol, 37%)を白色固体で得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.80 (2H, s), 7.17–7.36 (9H, m), 7.73 (2H, dd,  $J=2.9, 5.3\text{Hz}$ ), 7.86 (2H, dd,  $J=2.9, 5.3\text{Hz}$ ).

[0372] 製造例95. 3-フェニルスルファニルベンジルアミン

製造例94に記載の2-(3-フェニルスルファニルベンジル)-イソインドール-1, 3-ジオン(123mg, 0. 356mmol)をエタノール(3mL)に溶解させ、0°Cでヒドログリジン-水和物(518 μl, 10. 7mmol)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応溶液に0°Cで水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(75mg, 0. 35mmol, 98%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.83 (2H, s), 7.19–7.36 (9H, m).

[0373] 製造例96. 2-(4-ブロモフェニル)-[1, 3]ジオキソラン

4-ブロモ-ベンズアルデヒド(4. 00g, 21. 6mmol)、エタン-1, 2-ジオール(6. 03mL, 108mmol)およびトルエン-4-スルホニックアシッド一水和物(186mg, 1. 08mmol)をトルエン(80mL)に溶解し、加熱還流下、4時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(4. 66g, 20. 3mmol, 94%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.01–4.05 (2H, m), 4.07–4.13 (2H, m), 5.77 (1H, s), 7.35 (2H, d, J=8.2Hz), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz).

[0374] 製造例97. 2-(4-ベンジルスルファニルフェニル)-[1, 3]ジオキソラン

製造例91と同様の手法により、製造例96に記載の2-(4-ブロモフェニル)-[1, 3]ジオキソラン(1. 00g, 4. 37mmol)およびベンジルジスルトイド(1. 18g, 4. 81mmol)から標記化合物(568mg, 2. 09mmol, 48%)を白色固体で得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.02–4.04 (2H, m), 4.10–4.13 (2H, m), 4.13 (2H, s), 5.76 (1H, s), 7.23–7.27 (1H, m), 7.28–7.32 (6H, m), 7.37 (2H, d, J=8.2Hz).

[0375] 製造例98. 4-ベンジルスルファニルベンズアルデヒド

製造例92と同様の手法により、製造例97に記載の2-(4-ベンジルスルファニル

—フェニル) —[1, 3]ジオキソラン(568mg, 2. 09mmol)から標記化合物(462mg, 2. 02mmol, 97%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ —NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.24 (2H, s), 7.26—7.40 (7H, m), 7.75 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 9.92 (1H, s).

[0376] 製造例99. (4—ベンジルスルファニル—フェニル) —メタノール

製造例93と同様の手法により、製造例98に記載の4—ベンジルスルファニル—ベンズアルデヒド(462mg, 2. 02mmol)から標記化合物(406mg, 1. 76mmol, 87%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ —NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.11 (2H, s), 4.65 (2H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 7.20—7.35 (8H, m), 7.37 (1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ).

[0377] 製造例100. 2—(4—ベンジルスルファニル—ベンジル) —イソインドール—1, 3—ジオン

製造例94と同様の手法により、製造例99に記載の(4—ベンジルスルファニル) —メタノール(406mg, 1. 76mmol)から標記化合物(563mg, 1. 57mmol, 89%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ —NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.09 (2H, s), 4.79 (2H, s), 7.20—7.35 (5H, m), 7.24 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.71 (2H, dd,  $J=2.9, 5.3\text{Hz}$ ), 7.84 (2H, dd,  $J=2.9, 5.3\text{Hz}$ ).

[0378] 製造例101. 4—ベンジルスルファニル—ベンジルアミン

製造例95と同様の手法により、製造例100に記載の2—(4—ベンジルスルファニル—ベンジル) —イソインドール—1, 3—ジオン(563mg, 1. 57mmol)から標記化合物(260mg, 1. 13mmol, 72%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ —NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.83 (2H, s), 4.10 (2H, s), 7.20 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.19—7.32 (7H, m).

[0379] 製造例102. (5—フェニルアミノメチル—フラン—2—イル) —メタノール

アセティックアシッド 5—ホルミル—フラン—2—イルメチルエステル(2. 00g, 11. 9mmol)、アニリン(1. 63mL, 17. 9mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(5. 04g, 23. 8mmol)を、0°Cでテトラヒドロフラン(40mL)および酢酸(1mL)

の混合溶液に懸濁させ、室温で7時間攪拌した。反応溶液に0°Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、アセティックアシッド 5-フェニルアミノメチルーフラン-2-イルメチルエステルおよびアニリンの混合物(2. 91g)を淡黄色油状物として得た。

続いて、得られたアセティックアシッド 5-フェニルアミノメチルーフラン-2-イルメチルエステルおよびアニリンの混合物(2. 91g)ならびに炭酸カリウム(3. 28g, 23. 7mmol)をメタノール(60mL)に懸濁し、室温で終夜攪拌した。反応溶液を減圧留去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(1. 99g, 9. 79mmol, 82%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm) : 4.04 (1H, brs), 4.31 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=5.9Hz), 6.19 (1H, d, J=3.1Hz), 6.23 (1H, d, J=3.1Hz), 6.68 (2H, d, J=7.5Hz), 6.75 (1H, t, J=7.3Hz), 7.19 (2H, t, J=7.3Hz).

[0380] 製造例103. 2-(5-フェニルアミノメチルーフラン-2-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン

製造例94と同様の手法により、製造例102に記載の(5-フェニルアミノメチルーフラン-2-イル)-メタノール(1. 58g, 7. 77mmol)から標記化合物(603mg, 1. 81mmol, 23%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm) : 4.25 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.14 (1H, d, J=3.1Hz), 6.28 (1H, d, J=3.1Hz), 6.63 (2H, d, J=7.5Hz), 6.70 (1H, t, J=7.3Hz), 7.14 (2H, t, J=7.3Hz), 7.72 (2H, dd, J=3.1, 5.3Hz), 7.87 (2H, dd, J=3.1, 5.3Hz).

[0381] 製造例104. (5-アミノメチルーフラン-2-イルメチル)-フェニルーアミン

製造例95と同様の手法により、製造例103に記載の2-(5-フェニルアミノメチルーフラン-2-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン(251mg, 0. 755mmol)から標記化合物(92mg, 0. 46mmol, 60%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.79 (2H, s), 4.28 (2H, s), 6.06 (1H, d, J=3.1 Hz), 6.15 (1H, d, J=3.1Hz), 6.68 (2H, d, J=7.7Hz), 6.74 (1H, t, J=7.3Hz), 7.19 (2H, t, J=7.3Hz).

[0382] 製造例105. (2-(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-フラン-2-イル)-エチル)-フェニルアミン

5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-フラン-2-カルバルデヒド(2. 03g, 12. 1mmol)、トリメチルスルホニウムブロミド(1. 90g, 12. 1mmol)および水酸化カリウム(779mg, 13. 9mmol)をアセトニトリル(75mL)に懸濁し、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、2-(5-オキシラニル-フラン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(2. 25g)を淡黄色油状物として得た。

得られた2-(5-オキシラニル-フラン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(2. 25g)およびシリカゲル(5. 00g)を酢酸エチル(40mL)に懸濁し、室温で6. 5時間攪拌した。反応溶液をろ過後、ろ液を減圧留去し、(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-フラン-2-イル)-アセトアルデヒド(1. 57g)を黄色油状物として得た。

次に、得られた(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-フラン-2-イル)-アセトアルデヒド(1. 57g)、アニリン(0. 94mL, 10. 3mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(3. 76g, 17. 2mmol)を0°Cでテトラヒドロフラン(30mL)および酢酸(1mL)の混合溶液に懸濁させ、室温で19時間攪拌した。反応溶液に0°Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(453mg, 1. 75mmol, 14%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.95 (2H, t, J=6.8Hz), 3.43 (2H, t, J=6.8Hz), 3.99–4.06 (2H, m), 4.10–4.15 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.06 (1H, d, J=3.3Hz), 6.37 (1H, d, J=3.1Hz), 6.62 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 6.71 (1H, tt, J=1.1, 7.3Hz), 7.18 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz).

[0383] 製造例106. 5-(2-フェニルアミノ-エチル)-フラン-2-カルバルデヒド

製造例44と同様の手法により、製造例105に記載の(2-(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-フラン-2-イル)-エチル)-フェニルアミン(453mg, 1. 75mmol)から標記化合物(314mg, 1. 46mmol)を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.05 (2H, t, J=6.8Hz), 3.53 (2H, t, J=6.8Hz), 6.33 (1H, d, J=3.5Hz), 6.62 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 6.73 (1H, t, J=7.3Hz), 7.17-7.21 (3H, m), 9.55 (1H, s).

[0384] 製造例107. (2-(5-アミノメチル-フラン-2-イル)-エチル)-フェニルアミン

製造例45と同様の手法により、製造例106に記載の5-(2-フェニルアミノ-エチル)-フラン-2-カルバルデヒド(150mg, 0. 697mmol)から標記化合物(117mg, 0. 541mmol, 78%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.92 (2H, t, J=6.8Hz), 3.41 (2H, t, J=6.8Hz), 3.78 (2H, s), 6.00 (1H, d, J=3.1Hz), 6.04 (1H, d, J=2.9Hz), 6.62 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 6.71 (1H, t, J=7.3Hz), 7.18 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz).

[0385] 製造例108. 2-(4-ブロモ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン

4-ブロモ-チオフェン-2-カルバルデヒド(9. 24g, 48. 4mmol)、エタン-1, 2-ジオール(13. 5mL, 242mmol)、トルエン-4-スルホニックアシッド一水和物(416mg, 2. 42mmol)をトルエン(100mL)に溶解し、加熱還流下、1. 5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(11. 8g, 定量的)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.02-4.04 (2H, m), 4.09-4.11 (2H, m), 6.07 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=0.73, 1.5Hz), 7.22 (1H, d, J=1.5Hz).

[0386] 製造法109. 2-(4-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン

製造例33と同様の手法により、製造例108に記載の2-(4-ブロモ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(6. 96g, 29. 6mmol)およびフェノール(6. 60g, 71. 0mmol)から標記化合物(5. 40g, 21. 7mmol, 73%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.00–4.04 (2H, m), 4.12–4.17 (2H, m), 6.04 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=1.7Hz), 6.94 (1H, d, J=1.7Hz), 7.04 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 7.09 (1H, tt, J=1.1, 7.3Hz), 7.32 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz).

[0387] 製造例110. 4-フェノキシチオフェン-2-カルバルデヒド

製造例34と同様の手法により、製造例109に記載の2-(4-フェノキシチオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(500mg, 2.01mmol)から標記化合物(183mg, 0.896mmol, 44%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.04 (1H, dd, J=1.3, 1.6Hz), 7.07 (2H, dd, J=1.1, 8.8Hz), 7.16 (1H, tt, J=1.1, 7.3Hz), 7.35 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz), 7.51 (1H, d, J=1.7Hz), 9.84 (1H, s).

[0388] 製造例111. C-(4-フェノキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例35と同様の手法により、製造例110に記載の4-フェノキシチオフェン-2-カルバルデヒド(183mg, 0.896mmol)から標記化合物(94mg, 0.458mmol, 51%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.99 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=1.7Hz), 6.69–6.70 (1H, m), 7.05 (2H, dd, J=1.1, 7.7Hz), 7.09 (1H, t, J=7.5Hz), 7.33 (2H, dd, J=7.5, 8.6Hz).

[0389] 製造例112. 5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-イソキサゾール-4-カルボキシリックアシッド エチルエステル

2-エトキシメチレン-マロニックアシッド ジエチルエステル(5.00g, 23.1mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(4.01g, 57.8mmol)およびトリエチルアミン(8.06mL, 57.8mmol)をエタノール(100mL)に溶解し、室温で17時間攪拌した後、加熱還流下4.5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水を加え、1N塩酸を塩が析出してくるまで加えた。析出した塩をろ取り、標記化合物(2.39g, 15.2mmol, 66%)の塩酸塩を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.19 (3H, t, J=7.1Hz), 4.08 (2H, q, J=7.1Hz), 4.90 (1H, brs), 8.51 (1H, d, J=6.8Hz).

[0390] 製造例113. 5-オキソ-2-フェノキシチオカルボニル-2, 5-ジヒドロ-イソキサ

### ゾール-4-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例112に記載の5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-イソキサゾール-4-カルボキシリックアシッド エチルエステル(1. 00g, 5. 17mmol)、フェニル クロロチオノホルメート(786  $\mu$ l, 5. 69mmol)およびピリジン(919  $\mu$ l, 11. 4mmol)を0°Cでトルエン(20mL)に溶解し、窒素雰囲気下、室温で17時間攪拌した。反応溶液に水を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(1. 66g, 5. 66mmol, 定量的)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.39 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.39 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.16 (2H, dd,  $J=1.3, 8.6\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.49 (2H, dd,  $J=7.1, 8.8\text{Hz}$ ), 9.30 (1H, s).

[0391] 製造例114. 2-フェノキシーチアゾール-5-カルボキシリックアシッド エチルエス  
テル

製造例113に記載の5-オキソ-2-フェノキシチオカルボニル-2, 5-ジヒドロ-イソキサゾール-4-カルボキシリックアシッド エチルエステル(500mg, 2. 01mmol)をアセトン(500mL)に溶解し、室温で30分光(300nm)を照射した。反応溶液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(384mg, 1. 54mmol, 90%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.35 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.33 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.26–7.35 (3H, m), 7.47 (2H, dd,  $J=7.5, 8.4\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, s).

[0392] 製造例115. (2-フェノキシーチアゾール-5-イル)-メタノール

製造例114に記載の2-フェノキシーチアゾール-5-カルボキシリックアシッドエチルエステル(384mg, 1. 54mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、0°Cで水素化アルミニウムリチウム(292mg, 7. 70mmol)を加えた。室温で1時間攪拌した後、0°Cで水(292  $\mu$ l)、5N水酸化ナトリウム水溶液(292  $\mu$ l)、水(876  $\mu$ l)を順次加えた。反応溶液をセライトろ過した後、ろ液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4)で精製し、標記化合物(270mg, 1. 30mmol, 85%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.73 (2H, d, J=5.9Hz), 7.13 (1H, s), 7.25–7.29 (3H, m), 7.41–7.45 (2H, m).

[0393] 製造例116. 2-(2-フェノキシーチアゾール-5-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン

製造例94と同様の手法により、製造例115に記載の(2-フェノキシーチアゾール-5-イル)-メタノール(270mg, 1. 30mmol)から標記化合物(131mg, 0. 389mmol, 30%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.89 (2H, s), 7.21–7.28 (4H, m), 7.40 (2H, t, J=8.0Hz), 7.73 (2H, dd, J=3.1, 5.3Hz), 7.86 (2H, dd, J=2.9, 5.5Hz).

[0394] 製造例117. C-(2-フェノキシーチアゾール-5-イル)-メチルアミン

製造例95と同様の手法により、製造例116に記載の2-(2-フェノキシーチアゾール-5-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン(131mg, 0. 389mmol)から標記化合物(63mg, 0. 31mmol, 78%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.95 (2H, s), 7.03 (1H, t, J=1.1Hz), 7.25–7.28 (3H, m), 7.39–7.43 (2H, m).

[0395] 製造例118. 4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-ベンゾニトリル

4-ヒドロキシ-2-フルオロ-ベンゾニトリル(1. 0g, 7. 3mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(15mL)溶液に、炭酸カリウム(2. 0g, 15mmol)およびベンジルブロミド(0. 87mL, 7. 3mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製し、標記化合物(1. 5g, 6. 7mmol, 92%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 5.11 (2H, s), 6.78 (1H, dd, J=2.4, 11.0Hz), 6.83 (1H, ddd, J=0.6, 2.4, 8.8Hz), 7.37–7.43 (5H, m), 7.52 (1H, dd, J=7.5, 8.6Hz).

[0396] 製造例119. 4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ベンゾニトリル

4-ホルミル-ベンゾニトリル(3. 00g, 22. 9mmol)、エタン-1, 2-ジオール(6. 38mL, 115mmol)およびトルエン-4-スルホニックアシッド一水和物(197mg

, 1. 15mmol)をトルエン(60mL)に溶解し、加熱還流下、10時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(3. 78g, 21. 6mmol, 94%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.04—4.13 (4H, m), 5.85 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.1Hz), 7.68 (2H, d, J=8.4Hz).

[0397] 製造例120. 4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ベンジルアミン

製造例119に記載の4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ベンゾニトリル(3. 78g, 21. 6mmol)をテトラヒドロフラン(76mL)に溶解し、0°Cで水素化アルミニウムリチウム(4. 09g, 108mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水(4. 09mL)、5N水酸化ナトリウム水溶液(4. 09mL)、水(12. 3mL)を順次加えた。反応溶液をセライトろ過した後、ろ液を減圧留去し、標記化合物(3. 92g, 定量的)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.89 (2H, s), 4.03—4.16 (4H, m), 5.81 (1H, s), 7.34 (2H, d, J=7.9Hz), 7.46 (2H, d, J=8.1Hz).

[0398] 製造例121. 5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル

5-ニトロ-チオフェン-2-カルボニトリル(5. 00g, 32. 5mmol)、3-クロロフェノール(6. 90mL, 65. 0mmol)および炭酸カリウム(13. 4g, 97. 5mmol)をジメチルスルホキシド(50mL)に懸濁し、60°Cで4時間攪拌した。反応液に0°Cで水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で2回洗浄し、さらに飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(5. 56g, 23. 6mmol, 73%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 6.49 (1H, d, J=4.2Hz), 7.04 (1H, ddd, J=0.92, 2.4, 8.2Hz), 7.15 (1H, t, J=2.2Hz), 7.22 (1H, ddd, J=0.92, 2.0, 8.1Hz), 7.33 (1H, t, J=8.2Hz), 7.4 (1H, d, J=4.2Hz).

[0399] 製造例122. 2-(5-(2-フルオロ-ベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジ

### オキソラン

製造例36と同様の手法により、2-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(8. 00g, 30. 4mmol)および1-ブロモメチル-2-フルオロベンゼン(4. 48mL, 36. 5mmol)から標記化合物(4. 33g, 16. 4mmol, 54%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.97–4.03 (2H, m), 4.06–4.13 (2H, m), 4.14 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=3.7Hz), 6.98 (1H, d, J=3.9Hz), 7.01–7.08 (2H, m), 7.19–7.23 (2H, m).

### [0400] 製造例123. 5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例122に記載の2-(5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(4. 33g, 16. 4mmol)をメタノール(40mL)および水(10mL)の混合溶媒に溶解し、1N塩酸(20mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に0°Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(3. 54g, 16. 1mmol, 98%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.22 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=3.8Hz), 7.05–7.13 (2H, m), 7.21–7.28 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=3.8Hz), 9.81 (1H, s).

### [0401] 製造例124. (5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-メタノール

製造例123に記載の5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド(2. 81g, 12. 7mmol)をエタノール(40mL)に溶解し、0°Cで水素化ホウ素ナトリウム(964mg, 25. 4mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に0°Cで水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(2. 10g, 9. 45mmol, 74%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.14 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.69 (1H, d, J=3.5Hz), 6.82 (1H, d, J=3.7Hz), 7.02–7.10 (2H, m), 7.19–7.26 (2H, m).

[0402] 製造例125. 2-(5-(2-フルオロ-ベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン

製造例94と同様の手法により、製造例124に記載の(5-(2-フルオロ-ベンジル)-チオフェン-2-イル)-メタノール(2. 10g, 9. 44mmol)から標記化合物(1. 49g, 4. 24mmol, 45%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.08 (2H, s), 4.92 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=3.5 Hz), 6.94 (1H, d, J=3.5Hz), 6.99–7.08 (2H, m), 7.12–7.23 (2H, m), 7.70 (2H, dd, J=3.1, 5.5Hz), 7.84 (2H, dd, J=3.1, 5.5Hz).

[0403] 製造例126. C-(5-(2-フルオロ-ベンジル)チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例95と同様の手法により、製造例125に記載の2-(5-(2-フルオロ-ベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン(1. 49g, 4. 24mmol)から標記化合物(901mg, 4. 07mmol, 96%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.95 (2H, s), 4.12 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=3.5 Hz), 6.71 (1H, d, J=3.5Hz), 7.01–7.09 (2H, m), 7.18–7.25 (2H, m).

[0404] 製造例127. (5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メタノール

製造例109に記載の2-(4-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(4. 88g, 19. 7mmol)およびN-ブロモスクシンイミド(3. 85g, 21. 7mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に溶解し、室温で4. 5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルろ過することで2-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(5. 48g)を淡黄色油状物として得た。

続いて製造例34と同様の手法により、2-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン(5. 48g)から5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-カルバルデヒド(3. 11g)を無色油状物として得た。

続いて製造例93と同様の手法により、5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2

一カルバルデヒド(3. 11g, 11. 0mmol)から標記化合物(2. 76g, 9. 68mmol, 88%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.70 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.98 (2H, dd,  $J=1.1, 8.8\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, tt,  $J=1.1, 7.5\text{Hz}$ ), 7.29–7.34 (2H, m).

[0405] 製造例128. 2-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン

製造例94と同様の手法により、製造例127に記載の(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メタノール(2. 71g, 9. 50mmol)から標記化合物(2. 66g, 6. 42mmol, 68%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.86 (2H, s), 6.76 (1H, s), 6.95 (2H, dd,  $J=1.1, 8.8\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, dd,  $J=7.3, 8.8\text{Hz}$ ), 7.70–7.76 (2H, m), 7.83–7.88 (2H, m).

[0406] 製造例129. C-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例95と同様の手法により、製造例128に記載の2-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジエン(2. 66g, 6. 42mmol)から標記化合物(1. 62g, 5. 70mmol, 89%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.94 (2H, s), 6.53 (1H, t,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 6.97 (2H, dd,  $J=1.1, 8.6\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, tt,  $J=1.1, 7.5\text{Hz}$ ), 7.31 (2H, dd,  $J=7.5, 8.8\text{Hz}$ ).

[0407] 製造例130. 3-アミノメチルフェノール

製造例38と同様の手法により、3-ヒドロキシベンズアルデヒド(3. 0g, 24mmol)から標記化合物(2. 9g, 24mmol, 97%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.60 (2H, s), 6.55 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.68–6.70 (2H, m), 7.03–7.07 (1H, m).

[0408] 製造例131. 1-キノリン-6-イル-エタノン

窒素雰囲気下、6-ブロモキノリン(4. 4g, 21. 3mmol)、1-エトキシビニル(トリn-ブチル)チン(10g, 27. 69mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(1. 2g, 1. 7 mmol)をトルエン(120mL)に溶解させ、80°Cで7時間攪拌し

た。室温下、反応溶液に5M塩酸(30mL)およびテトラヒドロフラン(150 mL)を加え15時間攪拌した。反応液を細紛した氷を入れた飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200mL)に注ぎ、pH8-9に調整してセライト濾過した。ろ液を酢酸エチルで2回抽出し、飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。有機層を減圧留去後、赤褐色油状物(16.8g)の残渣を得た。これに酢酸エチル(20mL)を加え溶解後、シリカゲル(80mL)を加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5ついでヘキサン:酢酸エチル=60:40)にて精製し、黄色固体物(4.16g)を得た。この黄色固体物を酢酸エチル(100mL)に溶解後、1M塩酸(70, 50mL)で2回抽出し、水層を炭酸水素ナトリウムでpH8とした後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し、有機層を減圧留去後、標記化合物(2.98g 17.4mmol, 77%)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.73 (3H, s), 7.07 (1H, dd, J=8.4, 4.4Hz), 8.11 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.27 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.50-8.53 (1H, m), 8.70 (1H, m), 9.02 (1H, m).

[0409] 製造例132. 4-ベンジルオキシ-3-メキシメトキシベンゾニトリル

窒素雰囲気下、3,4-ジヒドロキシベンゾニトリル(1.36g, 10mmol)およびカリウムtert-ブトキシド(1.5g, 13mmol)のジメチルスルホキシド(15mL)溶液に、室温下ベンジルクロリド(1.5mL, 13mmol)を加え24時間攪拌した。反応溶液にシリカゲル(100mL)を少しづつ加え吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンゾニトリル(2.38g)の淡黄色油状物を得、これをさらに、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=90:10ついで85:15)にて精製し、4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンゾニトリル(0.588g, 2.61mmol, 24.8%)を淡黄色固体として得た。

窒素雰囲気下、得られた4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンゾニトリル(300mg, 1.33mmol)およびカリウムtert-ブトキシド(300mg, 2.66mmol)のジメチルスルホキシド(4mL)溶液に、氷冷攪拌下、クロロメチルメチルエーテル(0.204

mL, 2. 66mmol)を少しづつ加え、2日間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲル(25mL)を加え、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)、ついでシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて精製し、標記化合物(306mg, 0. 829mmol, 85. 3%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :3.46(3H, s), 5.26(2H, s), 5.27(2H,s), 7.26(1H, d, J=8.4 Hz), 7.36—7.44(4H, m), 7.45(1H, d, J=2.4 Hz), 7.50—7.53(2H, m).

[0410] 製造例133. 3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンゾニトリル

3-ヒドロキシベンゾニトリル(1. 19g, 10mmol)および4-ブロモ-2-メチル-2-ブテン(1. 66g, 10mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、炭酸カリウム(1. 66g, 12mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水(50mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5)にて精製し、標記化合物(1. 71g, 10mmol, 99. 4%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.73(3H, s), 1.78(3H, s), 4.51(2H, d, J=6.8Hz), 5.48(1H, t, J=6.8Hz), 7.13(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.15(1H, d, J=2.4Hz), 7.23(1H, d, J=8.4Hz), 7.28(1H, t, J=8.4Hz).

[0411] 製造例134. 3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンジルアミン

製造例133に記載の3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンゾニトリル(1. 71g, 10mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、室温にて攪拌下、水素化アルミニウムリチウム(0. 57g, 15mmol)を加え、70°Cに加温した後2時間攪拌を続けた。反応液を氷冷後、水(0. 6mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0. 6mL)、水(1. 8mL)の順で加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン(20mL)で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(1. 50g, 8. 52mmol, 85. 2%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.73(3H, s), 1.78(3H, s), 4.51(2H, d, J=6.8Hz), 4.68(2H, d, J=5.6Hz), 5.48(1H, t, J=6.8Hz), 6.77(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.83(1H, d, J=2.4Hz), 6.87(1H, s), 7.23(1H, t, J=8.4Hz).

[0412] 製造例135. (3-シアノベンジル)ホスホニックアシッド ジエチルエステル

3-シアノベンジルブロミド(9. 8g, 50mmol)およびトリエチルホスファイト(9. 97g, 60mmol)を140°Cで3時間攪拌した。得られた残渣を蒸留し、145°C／1mmHgの溜分を集め、標記化合物(10g, 39. 5mmol, 79. 1%)を無色油状物として得た。

[0413] 製造例136. 3-(2-メチルプロペニル)ベンゾニトリル

水素化ナトリウム(0. 40g, 10mmol, 60% in oil)をテトラヒドロフラン(5mL)に懸濁し、室温で攪拌下、製造例135で得られた(3-シアノベンジル)ホスホニックアシッド ジエチルエステル(2. 53g, 10mmol)を滴下した。60°Cで一時間攪拌した後、室温に戻しアセトン(0. 92g, 20mmol)を滴下した、さらに室温にて30分攪拌した。反応液に水(100mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=97:3)で精製し、標記化合物(0. 44g, 2. 80mmol, 28%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.85(3H, s), 1.93(3H, s), 6.23(1H, s), 7.40–7.50(4H, m).

[0414] 製造例137. (3-(2-メチルプロペニル)-ベンジルアミン)

製造例136に記載の3-(2-メチルプロペニル)ベンゾニトリル(0. 44g, 2. 8mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、室温で攪拌下、水素化アルミニウムリチウム(0. 16g, 4. 2mmol)を加え、70°Cに加温した後2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水(0. 16mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0. 16mL)、水(0. 48mL)を順次加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン(10mL)で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(0. 40g, 2. 48mmol, 88. 7%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.87(3H, s), 1.90(3H, s), 3.85(2H, s), 6.27(1H, s), 7.11–7.28(4H, m).

[0415] 製造例138. 3-シクロペンチリデンメチルベンゾニトリル

カリウムtert-ブトキシド(1. 12g, 10mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(10m

L)に懸濁し、室温で攪拌下、(3-シアノベンジル)ホスホニックアシッド ジエチルエステル(2. 53g, 10mmol)を滴下した。室温にて1時間攪拌した後、シクロペンタノン(0. 84g, 10mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水(100mL)を加えた後、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=97:3)で精製し、標記化合物(1. 32g, 7. 21mol, 72. 3%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.65–1.79(4H, m), 2.47–2.58(4H, m), 6.33(1H, s), 7.40–7.57(4H, m).

[0416] 製造例139. 3-シクロペンチリデンメチルベンジルアミン

製造例138に記載の3-シクロペンチリデンメチルベンゾニトリル(1. 32g, 7. 21mol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、室温で攪拌下、水素化アルミニウムリチウム(0. 41g, 10. 8mmol)を加え、70°Cに加温した後2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水(0. 41mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0. 41mL)、水(1. 23mL)を順次加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン(20mL)で洗净した。ろ液と洗液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(1. 30g, 6. 95mmol, 96. 4%)を無色油状物として得た。

[0417] 製造例140. (5-ブロモチオフェン-2-イル)メタノール

5-ブロモ-2-チオフェンカルボキシアルデヒド(25g, 131mmol)をエタノール-テトラヒドロフラン(1:1)の混合溶媒(200mL)に溶解し、氷冷で攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム(1. 86g, 49mmol)を少量ずつ加え、30分攪拌を続けた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え30分攪拌した。反応液を酢酸エチル(100mL)にて抽出し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10)で精製し、標記化合物(6. 7g, 34. 7mmol, 26. 5%)を無色油状物として得た。

[0418] 製造例141. 2-ブロモ-5-クロロメチルチオフェン

製造例140に記載の(5-ブロモチオフェン-2-イル)メタノール(6. 7g, 34. 7mmol)をジエチルエーテル(40mL)に溶解し、これに濃塩酸10mLを加え、室温にて

8時間激しく攪拌した。反応液に氷水(200mL)を加え、さらに炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中性にした後、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮し、標記化合物(7. 3g, 34. 5mmol, 99. 4%)を無色油状物として得た。

[0419] 製造例142. (5-ブロモチオフェン-2-イルメチル)ホスホニックアシッド ジエチルエステル

製造例141に記載の2-ブロモ-5-クロロメチルチオフェン(7. 3g, 34. 5mmol)およびトリエチルホスファイト(6. 35g, 38. 2mmol)を140°Cで3時間攪拌した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50)で精製し、標記化合物(8. 82g, 31. 2mmol, 90. 3%)を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.27–1.36(6H, m), 3.25(2H, d, J=24Hz), 4.05–4.16(4H, m), 6.72(1H, d, J=3.6Hz), 6.92(1H, d, J=3.6Hz).

[0420] 製造例143. 2-ブロモ-5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン

製造例142に記載の(5-ブロモチオフェン-2-イルメチル)ホスホニックアシッドジエチルエステル(3. 13g, 10mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、この溶液に室温で攪拌下、水素化ナトリウム(0. 40g, 10mmol, 60% in oil)を加えた。60°Cにて30分攪拌した後、アセトン(1g, 17. 2mmol)を加え、さらに30分攪拌した。反応液に水(100mL)を加え、ヘキサン(50mL)で抽出し、有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)で精製し、標記化合物(60mg, 0. 27mmol, 2. 7%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90(3H, s), 1.93(3H, s), 6.27(1H, s), 6.62(1H, d, J=3.6Hz), 6.93(1H, d, J=3.6Hz).

[0421] 製造例144. 5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン-2-カルボニトリル

製造例143に記載の2-ブロモ-5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン(60mg, 0. 27mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(1mL)に溶解し、160°Cにてシアノ化銅(62mg, 0. 69mmol)を加え、2時間攪拌した。反応液を冷却後、濃アンモニア水(5mL)を加え、ジエチルエーテル(10mL)で抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マ

グネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5)で精製し、標記化合物(15mg, 0. 092mmol, 34%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.97(3H, s), 2.00(3H, s), 6.39(1H, s), 6.85(1H, d, J=4.0Hz), 7.50(1H, d, J=4.0Hz).

[0422] 製造例145. C-(5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例144に記載の5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン-2カルボニトリル(15mg, 0. 092mmol)をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、室温にて攪拌下、水素化アルミニウムリチウム(10mg, 0. 26mmol)を加え、70°Cに加温した後2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水(0. 01mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0. 01mL)、水(0. 03mL)を順次加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン(5mL)で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(14mg, 0. 083mmol, 91. 1%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.91(3H, s), 1.96(3H, s), 4.09(2H, s), 6.33(1H, s), 6.75(1H, d, J=3.6Hz), 6.95(1H, d, J=3.6Hz).

[0423] 製造例146. 3-イソブチルベンジルアミン

製造例137に記載の3-(2-メチルプロペニル)-ベンジルアミン(100mg, 0. 621mmol)をエタノール(5mL)に溶解し、これに10%パラジウム-炭素(50%含水, 20mg)を加え、室温で水素雰囲気下、2時間攪拌した。触媒を濾過した後、溶媒を溜去し、標記化合物(58mg, 56. 6%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.90(6H, d, J=6.8Hz), 1.87(1H, dq, J=7.6, 6.8Hz), 2.48(2H, d, J=7.6Hz), 3.84(2H, s), 7.02-7.28(4H, m).

[0424] 製造例147. 2-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン

カリウムtert-ブトキシド(1. 81g, 16. 2mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(50mL)に懸濁し、室温で窒素気流下において攪拌しながらチオフェン-2-イルメチルトリフェニルホスホニウムクロリド(6. 38g, 16. 2mmol)を加え、室温にて30分攪拌した。その後反応溶液にシクロプロパンカルボキシアルデヒド(1. 13g, 16. 2mm

ol)を滴下し、1時間攪拌した。反応液に水(100mL)を加え、ヘキサン(50mL)で抽出した。有機層をシリカゲル(10g)に通して濾過し、ろ液を減圧下溜去し、標記化合物(1. 27g, 8. 47mmol, 52. 3%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.44–0.52(2H, m), 0.76–0.84(2H, m), 1.451 .55(1H, m), 5.60(1H, dd, J=8.8, 15.6Hz), 6.83(1H, d, J=3.2Hz), 6.92(1H, dd, J=3.2, 5.2Hz), 7.00(1H, dd, J=3.2, 5.2Hz), 7.05(1H, J=5.2Hz).

[0425] 製造例148. 5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-カルボキシアルデヒド

製造例147に記載の2-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン(1. 27g, 8. 47mmol)を無水ジエチルエーテル(20mL)に溶解し、氷冷で攪拌下、n-ブチルリチウム(2. 47Mヘキサン溶液, 4. 1mL, 10. 2mmol)を滴下し、30分攪拌した。反応液をドライアイス-アセトン浴で冷却し、N, N-ジメチルホルムアミド(2g, 27. 4mmol)を加え、そのまま30分攪拌した。反応液に酢酸(1mL)、水(10mL)を順次加え、室温に戻した。反応液を酢酸エチル(50mL)で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5)にて精製し、標記化合物(960mg, 5. 39mmol, 63. 7%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.57–0.63(2H, m), 0.88–0.94(2H, m), 1.53 –1.60(1H, m), 5.84(1H, dd, J=9.2, 15.6Hz), 6.59(1H, d, J=15.6Hz), 6.91(1H, d, J=3.6Hz), 7.59(1H, d, J=3.6Hz), 9.80(1H, s).

[0426] 製造例149. (5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メタノール

製造例148に記載の5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-アルデヒド(960mg, 5. 39mmol)をテトラヒドロフラン-エタノール(2:1)の混合溶媒(30mL)に溶解し、氷冷で攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム(100mg, 2. 64mmol)を加え、30分攪拌した。反応液に酢酸(0. 5mL)、水(10mL)を順次加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(930mg, 5. 19mmol, 96. 2%)を無色油状物として得た。

[0427] 製造例150. 2-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イルメチル)イソイ

ンドールー1, 3-ジオン

製造例149に記載の(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メタノール(930mg, 5. 19mmol)、トリフェニルホスфин(2040mg, 7. 78mmol)およびフタルイミド(1140mg, 7. 78mmol)をテトラヒドロフラン(50mL)に溶解し、室温で攪拌下、アゾジカルボキシリックアシッドジメチルエステル(1140mg, 7. 78mmol)を加え、1時間攪拌した。反応液に水(50mL)を加え酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で溜去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製し、標記化合物(330mg, 1. 07mmol, 20. 6%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.44–0.48(2H, m), 0.76–0.80(2H, m), 1.42–1.50(1H, m), 4.92(2H, s), 5.52(1H, dd, J=8.8, 15.6Hz), 6.47(1H, d, J=15.6Hz), 6.62(1H, d, J=3.6Hz), 6.93(1H, d, J=3.6Hz), 7.67–7.73(2H, m), 7.82–7.86(2H, m).

- [0428] 製造例151. C-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例150に記載の2-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メチル)イソインドールー1, 3-ジオン(330mg, 1. 02mmol)をエタノール(50mL)に溶解し、これにヒドラジン一水和物(500mg, 10mmol)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液に2N水酸化ナトリウム溶液(10mL)および水(100mL)を加えヘキサン(50mL)で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(180mg, 1. 01mmol, 98. 6%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.44–0.48(2H, m), 0.76–0.80(2H, m), 1.42–1.50(1H, m), 3.96(2H, s), 5.52(1H, dd, J=8.8, 15.6Hz), 6.52(1H, d, J=15.6Hz), 6.65(1H, d, J=3.6Hz), 6.71(1H, d, J=3.6Hz).

- [0429] 製造例152. C-(5-(2, 2-ジシクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メチルアミン

標記化合物を製造例147ないし151と同様の方法で合成した。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.42–0.46(2H, m), 0.61–0.66(2H, m), 0.83

—0.88(4H, m), 1.16—1.23(1H, m), 1.96—2.03(1H, m), 3.96(2H, s), 6.30(1H, s), 6.85(1H, d, J=3.2Hz), 6.90(1H, d, J=3.2Hz).

[0430] 製造例153. メタンスルホニックアシッド 2-フルオロベンジルエステル

氷冷下、2-フルオロベンジルアルコール(4.40g, 34.9mmol)のジクロロメタン(40mL)溶液にメタンスルホニルクロリド(3.24mL, 41.9mmol)およびトリエチルアミン(5.84mL, 41.9mmol)を加え、室温に昇温し、終夜搅拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗净後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して、標記化合物(4.62g, 65%)を茶色油状物として得た。このものは精製することなく、次の反応に用いた。

[0431] 製造例154. 4-(2-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン

製造例6と同様の手法により、p-シアノフェノール(2.70g, 22.7mmol)および製造例153に記載のメタンスルホニックアシッド 2-フルオロベンジルエステル(4.63g, 22.7mmol)から標記化合物(710mg, 14%)を黄色油状物として得た。

[0432] 製造例155. 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン

製造例6と同様の手法により、p-シアノフェノール(3.00g, 25.2mmol)および4-フルオロベンジルブロミド(4.76g, 25.2mmol)から4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンゾニトリル(5.89g, 定量的)を得た。

次に、得られた4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンゾニトリル(1.5g, 6.6mmol)から製造例6と同様の手法により、標記化合物(1.02g, 67%)を黄色固体として得た。

[0433] 製造例156. 5-(4-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル

製造例22と同様の手法により、5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(771mg, 5mmol)および4-クロロフェノール(643mg, 5mmol)から、標記化合物(770mg, 3.27mmol, 65%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.72(1H, d, J=4.4Hz), 7.30—7.32(2H, m), 7.50—7.52(2H, m), 7.67(1H, d, J=4.4Hz)

[0434] 製造例157. C-(5-(4-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミ

シ

製造例23と同様の手法により、製造例156に記載の5-(4-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(350mg, 1.49mmol)から、標記化合物(307mg, 1.28mmol, 86%)を橙色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.19(2H, brs), 3.81–3.82(2H, m), 6.53–6.54(1H, m), 6.69–6.70(1H, m), 7.10–7.13(2H, m), 7.42–7.45(2H, m).

[0435] 製造例158. 5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル

製造例22と同様の手法により、5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(771mg, 5mmol)および2-クロロフェノール(643mg, 5mmol)から、標記化合物(516mg, 2.19mmol, 44%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum(Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.63(1H, d, J=4.0Hz), 7.35–7.40(1H, m), 7.42–7.50(2H, m), 7.61–7.65(2H, m).

[0436] 製造例159. C-(5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例23と同様の手法により、製造例158に記載の5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(356mg, 1.51mmol)から、標記化合物(305mg, 1.27mmol, 72%)を橙色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.10(2H, brs), 3.80(2H, s), 6.48–6.50(1H, m), 6.66–6.72(1H, m), 7.15–7.23(2H, m), 7.34–7.38(1H, m), 7.56–7.59(1H, m).

[0437] 製造例160. 5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル

製造例22と同様の手法により、5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(771mg, 5mmol)および2-フルオロフェノール(673mg, 6mmol)から、標記化合物(684mg, 3.12mmol, 77%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.76(1H, d, J=4.4Hz), 7.29–7.33(1H, m), 7.35–7.41(1H, m), 7.43–7.53(2H, m), 7.79(1H, d, J=4.4Hz).

[0438] 製造例161. C-(5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例23と同様の手法により、製造例160に記載の5-(2-フルオロフェノキシ)

—チオフェン—2—カルボニトリル(350mg, 1. 60mmol)から、標記化合物(298mg, 1. 33mmol, 84%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.79(2H, s), 6.45—6.47(1H, m), 6.64—6.70(1H, m), 7.15—7.27(3H, m), 7.34—7.41(1H, m).

[0439] 製造例162. 3—ブロモ—キノリン—6—カルボキシリックアシッド メチルエステル

キノリン—6—カルボキシリックアシッド メチルエステル(0. 50g, 2. 7mmol)およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に、氷冷下1, 3—ジブロモ—5, 5—ジメチルヒダントイン(0. 76g, 2. 7mmol)を加え、50°Cで4時間攪拌した。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)により精製し、標記化合物(69mg, 0. 26mmol, 10%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.01 (3H, s), 8.13 (1H, d, J=8.8Hz), 8.32 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.42 (1H, d, J=2.4Hz), 8.52 (1H, d, J=1.8Hz), 9.00 (1H, d, J=2.4Hz).

[0440] 製造例163. 3—ブロモ—キノリン—6—カルボキシリックアシッド リチウム塩

製造例162に記載の3—ブロモ—キノリン—6—カルボキシリックアシッド メチルエステル(26mg, 0. 098mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、メタノール(0. 2mL)、水酸化リチウム1水和物(4. 1mg, 0. 098mmol)および水(0. 2mL)を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物(27mg)を得た。

[0441] 製造例164. キノリン—6—カルボキシリックアシッド メチルエステル N—オキシド

キノリン—6—カルボキシリックアシッド メチルエステル(4. 7g, 25mmol)、クロロホルム(80mL)の混合物に、氷冷下3—クロロ—パーオキシベンゾイックアシッド(純度65%, 8. 6g, 33mmol)を加え、室温で75分攪拌した。反応液に水および1N水酸化ナトリウム水溶液を加え分配し、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物(3. 8g, 19mmol, 75%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.38 (1H, dd, J=6.0, 8.4Hz),

7.84 (1H, d, J=8.4Hz), 8.34 (1H, dd, J=1.8, 9.2Hz), 8.60 (1H, dd, J=0.9, 6.0Hz), 8.63 (1H, d, J=1.8Hz), 8.81 (1H, d, J=9.2Hz).

[0442] 製造例165. 2-クロロ-キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル

キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル N-オキシド (1. 5g, 7. 6mmol)にオキシ塩化リン(10mL)を加え、2時間加熱還流した。反応液を氷に注ぎ、徐々に室温に昇温した。反応液に酢酸エチルを加え抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、標記化合物(0. 47g, 2. 1mmol, 28%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm) : 4.01 (3H, s), 7.47 (1H, dd, J=0.6, 8.6Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22 (1H, d, J=8.6Hz), 8.32-8.35 (1H, m), 8.59 (1H, s).

[0443] 製造例166. 2-クロロ-キノリン-6-カルボキシリックアシッド リチウム塩

製造例165に記載の2-クロロ-キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル (40mg, 0. 18mmol)から製造例163と同様の手法により、標記化合物(54 mg)を粗化合物として得た。

[0444] 製造例167. C-(5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

水素化アルミニウムリチウム(1. 79g, 47. 1mmol)のテトラヒドロフラン溶液に氷冷下塩化アルミニウム(7. 54g, 56. 5mmol)を加え、10分間攪拌した。この懸濁液に製造例158に記載の5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(2. 22g, 9. 42mmol)を氷冷下加え、1時間攪拌した。反応溶液にアンモニア水を加えた後、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥し、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=1/2)にて精製し、標記化合物(2. 26g, 9. 42mmol, 100%)を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-\text{d}_6$ ) δ (ppm): 3.81(2H, s), 6.56(1H, d, J=3.6Hz), 6.69(1H, dd, J=1.2, 3.6Hz), 7.05(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.11(1H, t, J=2.0Hz), 7.19(1H, dt

, J=1.2, 8.0Hz), 7.40(1H, t, J=8.0Hz).

[0445] 製造例168. 5-(4-フルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

4-フルオロフェノール(2. 39g, 21. 3mmol)のジメチルスルホキシド溶液(20mL)に水素化ナトリウム(785mg, 19. 6–23. 6mmol, 60–72% in oil)を加え、室温で20分間攪拌した。次に、5-ニトロフラン-2-カルバルデヒド(3g, 21. 3mmol)のジメチルスルホキシド溶液(10mL)を滴下した後2時間室温で攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、標記化合物(4. 3g, 20. 8mmol, 98%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.23 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.07–7.24 (5H, m), 9.40 (1H, s).

[0446] 製造例169. C-(5-(4-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)メチルアミン

製造例168に記載の5-(4-フルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド(4. 3g, 20. 9mmol)、ラネーニッケル(1. 5g)および7Nアンモニア-メタノール溶液(40mL)の懸濁液を水素雰囲気下(1気圧)、室温で15時間攪拌した。反応液をセライト濾過して触媒を除去し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、グラスフィルターに敷いたNHシリカゲルを用いて濾過した後、そのろ液を濃縮して標記化合物(3. 5g, 16. 9mmol, 81%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.55 (2H, s), 5.64 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.13–6.16 (1H, m), 7.04–7.10 (2H, m), 7.17–7.24 (2H, m).

[0447] 製造例170. 4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンゾニトリル

4-シアノフェノール(5g, 42mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(40mL)に炭酸カリウム(17. 4g, 126mmol)および2-ピコリルブロミド臭酸塩(10. 6g, 42mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、グラスフィルターに敷いたNHシリカゲルを用いて濾過し、ろ液を濃縮して標記化合物(4. 7g, 22. 4mmol, 53%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.25 (2H, s), 7.03–7.07 (2H, m), 7.25–7.29 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.57–7.61 (2H, m), 7.74 (1H, dt, J=1.6 Hz, 8.0Hz), 8

.61–8.63 (1H, m).

[0448] 製造例171. 4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン

製造例170に記載の4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンゾニトリル(1. 2g, 5. 70mmol)のテトラヒドロフラン溶液(30mL)に水素化アルミニウムリチウム(0. 22g, 5. 80mmol)を加え、室温で2時間30分攪拌した。反応液に氷水を加え、30分間攪拌した。この混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を分配し、その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標記化合物(1. 1g, 5. 13mmol, 90%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.81 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.94–6.98 (2H, m), 7.20–7.26 (3H, m), 7.52 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.74 (1H, dt, J=1.6 Hz, 7.8 Hz), 8.59–8.62 (1H, m).

[0449] 製造例172. 4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジルアミン

2-ブロモピリジン(2. 35g, 15. 0mmol)と4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル(3. 00g, 22. 5mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液に水素化ナトリウム(0. 90g, 22. 5mmol; 60% in oil)を加え、70°Cで30分間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、白色固体(581mg, 18%)を得た。

得られた白色固体(100mg, 0. 476mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(45mg, 1. 19mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗精製物として、標記化合物(71mg, 70%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.70(2H, s), 5.31(2H, s), 6.84–6.87(1H, m), 6.97–7.00(1H, m), 7.32(2H, d, J=8.0Hz), 7.37(2H, d, J=8.0Hz), 7.69–7.74(1H, m), 8.16–8.18(1H, m).

[0450] 製造例173. 5-ブロモ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

2, 3-ジヒドロベンゾフラン(15. 0g, 125mmol)のテトラヒドロフラン(300mL)溶液に0°CでN-ブロモスクシンイミド(24. 5g, 138mmol)を加えた。反応溶液を室温

で50分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)にて精製し、標記化合物(24.0g、97%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.19(2H, t, J=8.6Hz), 4.54(2H, t, J=8.6Hz), 6.72(1H, d, J=8.2Hz), 7.22(1H, dd, J=2.2. 8.4Hz), 7.40(1H, s).

[0451] 製造例174. 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルバルデヒド

製造例173に記載の5-ブロモ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン(15.0g、75.4mmol)のテトラヒドロフラン(300mL)溶液に-78°Cでn-ブチルリチウム(31.2mL、82.9mmol)を加えた。反応溶液を-78°Cで85分間攪拌した後、N, N-ジメチルホルムアミド(6.42mL、82.9mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて精製し、標記化合物(10.1g、90%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.26(2H, t, J=8.6Hz), 4.67(2H, t, J=8.6Hz), 6.96(1H, d, J=7.9Hz), 7.72(1H, d, J=8.2Hz), 7.77(1H, s), 9.82(1H, s).

[0452] 製造例175. ベンゾフラン-5-カルバルデヒド

製造例174に記載の2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルバルデヒド(6.00g、40.5mmol)のトルエン(120mL)溶液に2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン(18.3g、81mmol)を加え、4時間30分加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルとテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて精製し、標記化合物(1.24g、21%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.91(1H, dd, J=0.92, 2.2Hz), 7.63(1H, d, J=8.6Hz), 7.74(1H, d, J=2.4Hz), 7.89(1H, dd, J=1.7, 8.6Hz), 8.16(1H, s), 10.08(1H, s).

[0453] 製造例176. ベンゾフラン-5-イル-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-メタノ

二ル

2, 5-ジブロモチオフェン(2. 05g、8. 48mmol)のテトラヒドロフラン(25mL)溶液にn-ブチルリチウム(3. 48mL、8. 48mmol)を-78°Cで加え、40分間攪拌した。続いて、この反応溶液に製造例175に記載のベンゾフラン-5-カルバルデヒド(1. 24g、8. 48mmol)を-78°Cで加え、室温で75分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン／酢酸エチル=3／1)にて精製し、標記化合物(2. 11g、81%)を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.98(1H, s), 6.40(1H, d, J=2.9Hz), 6.68(1H, dd, J=0.92, 3.8Hz), 6.96(1H, dd, J=0.92, 2.2Hz), 7.01(1H, d, J=3.8Hz), 7.34(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz), 7.55(1H, d, J=8.4Hz), 7.68(1H, s), 7.99(1H, d, J=2.2Hz).

[0454] 製造例177. 5-(ベンゾフラン-5-イルヒドロキシメチル)-チオフェン-2-カルボニトリル

製造例176に記載のベンゾフラン-5-イル-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-メタノール(755mg、2. 44mmol)の1-メチル-2-ピロリジノン(15mL)溶液にジンクシアニド(344mg、2. 93mmol)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(282mg、0. 244mmol)を加え、120°Cで3時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、アンモニア水を加え、セライトを用いてろ過をした。母液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン／酢酸エチル=3／1)にて精製し、標記化合物(364mg、58%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.13(1H, s), 6.73(1H, s), 6.97(1H, d, J=2.2Hz), 6.99(1H, d, J=3.8Hz), 7.37(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz), 7.58(1H, d, J=8.6Hz), 7.72(1H, s), 7.78(1H, d, J=3.8Hz), 8.01(1H, d, J=2.2Hz).

[0455] 製造例178. C-(5-ベンゾフラン-5-イルメチルチオフェン-2-イル)-メチルアミン

水素化アルミニウムリチウム(488mg、12. 9mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に氷冷下塩化アルミニウム(1. 72g、12. 9mmol)を加え、10分間攪拌した。この懸濁液に製造例177に記載の5-(ベンゾフラン-5-イルヒドロキシメチル)-チオフェン-2-カルボニトリル(364mg、1. 43mmol)を氷冷下加え、3時間攪拌した。反応溶液にアンモニア水を加えた後、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥し、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=1/1)にて精製し、標記化合物(285mg、82%)を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.77(2H, s), 4.15(2H, s), 6.70(2H, s), 6.91(1H, d, J=2.2Hz), 7.19(1H, dd, J=1.7, 8.4Hz), 7.50-7.52(2H, m), 7.96(1H, d, J=2.2Hz).

[0456] 製造例179. C-(6-ベンジルオキシピリジン-3-イル)-メチルアミン

2, 5-ジブロモピリジン(5. 0g, 21. 1mmol)とベンジルアルコール(3. 28mL, 31. 7mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(50mL)溶液に水素化ナトリウム(1. 27g, 31. 7mmol; 60% in oil)を加え、70°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、無色油状物(4. 60g, 83%)を得た。

窒素雰囲気下、得られた無色油状物(2. 0g, 7. 60mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液にシアノ化亜鉛(1. 78g, 15. 2mmol)とテトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(878mg, 0. 760mmol)を加え、140°Cで4時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、淡黄色固体(1. 15g, 72%)を得た。

淡黄色固体(100mg, 0. 476mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(45mg, 0. 120mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗精製物として、標記化合物(75mg, 74%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.37–4.38(2H, br d), 5.36(2H, s), 6.83–6.87(1H, m), 7.30–7.46(4H, m), 7.74–7.76(1H, m), 8.17(1H, s), 8.80–8.83(1H, m).

[0457] 製造例180. C-(6-ベンジル-ピリジン-3-イル)-メチルアミン

窒素雰囲気下、2, 5-ジブロモピリジン(10g, 42. 2mmol)のジエチルエーテル溶液(260mL)を−78°Cまで冷却し、n-ブチルリチウム(17. 8mL, 46. 4mmol; 2. . 6M ヘキサン溶液)を滴下した。その溶液を−78°Cで15分間攪拌した後、N, N-ジメチルホルムアミド(4. 94mL)のジエチルエーテル溶液(10mL)を−78°Cで滴下した。その溶液を0°Cまで昇温し、さらに2時間その温度で攪拌した。反応終了後、その溶液をジエチルエーテルと水に分配した。有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、アルデヒド体(5. 82g, 74%)を得た。

そのアルデヒド体(5. 82g, 31. 3mmol)のトルエン(120mL)溶液に、エチレングリコール(17. 5mL, 0. 313mol)とD-10-カンファースルホン酸(73mg, 0. 313 mmol)を加え7時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素化ナトリウムと飽和食塩水で洗浄し、有機層を分離した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、アセタール体(6. 65g, 93%)を得た。

次に、亜鉛(1. 53g, 23. 4mmol)のテトラヒドロフラン(120mL)懸濁液に、0°Cでベンジルブロミド(2. 1mL, 17. 6mmol)を15分掛けて滴下し、4時間その温度で攪拌した。4時間後、その懸濁液に、ビス(トリフェニルホスфин)ニッケル(II)クロリド(1. 58g, 2. 42mmol)とアセタール体(3. 0g, 13. 1mmol)のテトラヒドロフラン(90mL)溶液を加え、室温で12時間攪拌した。反応終了後、その懸濁液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液に分配した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、2-ベンジルピリジン体(1. 08g, 34%)を得た。

得られた2-ベンジルピリジン体(1. 08g, 4. 48mmol)のメタノールとテトラヒドロフ

ランの混合溶液(5mL:4mL)に、2規定塩酸水溶液(5mL)を加え室温で2時間攪拌した。さらにその溶液に、5規定塩酸水溶液(8mL)を3回に分けて加え、室温で24時間攪拌した後、30分間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を分離し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、ホルミル体(950mg, 定量的)を得た。

このホルミル体(950mg, 4. 48mmol)のメタノール溶液(25mL)に、水素化ホウ素ナトリウム(176mg, 4. 66mmol)を加え室温で1時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、ベンジルアルコール体(810mg, 91%)を得た。

得られた0°Cに冷却したベンジルアルコール体(810mg, 4. 07mmol)のジクロロメタン(8mL)溶液に、メチスルホニルクロリド(0. 37mL, 4. 83mmol)とトリエチルアミン(0. 67mL, 4. 84mL)を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、メチスルホネートエステル体(1. 09g, 97%)を得た。

このメチスルホネートエステル体(1. 09g, 3. 93mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(10mL)に、フタルイミドカリウム塩(757mg, 4. 09mmol)を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、フタルイミド体(910mg, 71%)を得た。

そして、得られたフタルイミド体(910mg, 2. 77mmol)のエタノール(23mL)溶液に、ヒドラジン1水和物(144mg, 2. 88mmol)を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、その混合物に水を加えた。その混合物を減圧下、その混合物の液量が半分になるまで濃縮した。その濃縮液を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、2規定水酸化ナトリウムと水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(360mg, 66%)を得た。このものをこれ

以上精製することなく、次の反応に用いた。

[0458] 製造例181. 2-アミノ-メチル-5-フェノキシ-ピリジン

2-シアノ-5-フェノキシ-ピリジン(150mg, 0. 76mmol)と水素化アルミニウムリチウム(58mg, 1. 53mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)とジエチルエーテル(5mL)に懸濁し、加熱還流下において10分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチル分配した。有機層を分離し、溶媒を留去し、標記化合物を(140mg, 褐色油状物)を粗生成物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.80 (2H, s), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.12 (1H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 8.30 (1H, s).

[0459] 製造例182. 5-ベンジルオキシ-2-メチル-ピリジン

3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン(5. 00g, 45. 8mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(50mL)に0°Cで水素化ナトリウム(2. 02g, 50. 4mmol, 60% in oil)を加え、0°Cで15分間攪拌した。続いて、ベンジルブロミド(5. 99mL, 50. 4mmol)を0°Cで加え、室温で3. 5時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=2/1)で精製し、標記化合物(5. 99g, 66%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.49(3H, s), 5.08(2H, s), 7.05(1H, d, J=8.6Hz), 7.17(1H, dd, J=2.9Hz, 8.4Hz), 7.31-7.44(5H, m), 8.27(1H, d, J=2.9Hz).

[0460] 製造例183. (5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イル)-メタノール

製造例182に記載の5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン(5. 99g, 30. 1mmol)の塩化メチレン溶液(100mL)に0°Cで3-クロロパーオキシベンゾイックアシッド(8. 79g, 33. 1mmol, 65%)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、塩化メチレンで分配した。その有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧留去し、5-ベンジルオキシ-2-メチル-ピリジン-1-オキサイド(7. 71g)を白色固体の粗体として得た。続いて、5-ベン

ジルオキシ-2-メチル-ピリジン-1-オキサイド(7.71g)に無水酢酸(77mL)を加え、120°Cで80分間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣にエタノール(50mL)、5規定水酸化ナトリウム水溶液(7mL)を加え、室温で50分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、その残渣を飽和食塩水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=1/1)で精製し、標記化合物(4.17g, 54%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.46(2H, d, J=5.9Hz), 5.15(2H, s), 5.26(1H, t, J=5.9Hz), 7.29–7.40(4H, m), 7.42–7.45(3H, m), 8.22(1H, d, J=2.9Hz).

[0461] 製造例184. 2-(5-ベンジルオキシピリジン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン

製造例183に記載の(5-ベンジルオキシピリジン-2-イル)-メタノール(2.00g, 9.29mmol)のテトラヒドロフラン溶液(40mL)に、0°Cでフタルイミド(1.50g, 10.2mmol)、トリフェニルホスфин(2.92g, 11.1mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート(5.08mL, 11.1mmol, 40%トルエン溶液)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=2/1)で精製し、標記化合物(4.1g, 定量的)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.84(2H, s), 5.15(2H, s), 7.31–7.45(7H, m), 7.86–7.92(4H, m), 8.20(1H, d, J=2.9Hz).

[0462] 製造例185. C-(5-ベンジルオキシピリジン-2-イル)-メチルアミン

製造例184に記載の2-(5-ベンジルオキシピリジン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン(4.10g, 11.9mmol)をエタノール(40mL)とテトラヒドロフラン(40mL)に溶解した。その溶液に、室温でヒドラジン-水和物(5.77mL, 11.9mmol)を加え、加熱還流下、50分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した

。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(2.8g、定量的)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.70(2H, s), 5.15(2H, s), 7.30–7.45(7H, m), 8.23(1H, d, J=3.2Hz).

[0463] 製造例186. 2-メチル-5-フェノキシメチルピリジン

(6-メチルピリジン-3-イル)-メタノール(300mg、2.44mmol)に0°Cで塩化チオニル(1mL)を加え、室温で20分間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去した。その残渣に、N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)、フェノール(230mg、2.44mmol)、炭酸カリウム(674mg、4.88mmol)を室温で加えた。その反応混合物を室温で40分間攪拌した後、さらを60°Cで40分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=2/1)で精製し、標記化合物(323mg、66%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.58(3H, s), 5.04(2H, s), 6.96–7.00(3H, m), 7.18(1H, d, J=8.2Hz), 7.30(2H, t, J=8.8Hz), 7.67(1H, dd, J=2.0Hz, 8.0Hz), 8.56(1H, s).

[0464] 製造例187. (5-フェノキシメチルピリジン-2-イル)-メタノール

製造例186に記載の2-メチル-5-フェノキシメチルピリジン(323mg、1.62mmol)の塩化メチレン溶液(6mL)に0°Cで3-クロロパーオキシベンゾイックアシッド(473mg、1.78mmol、65%)を加え、室温で7時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで分配した。有機層を分離し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧留去した。その残渣に無水酢酸(4mL)を加え、120°Cで30分間攪拌した。その反応溶液を室温に冷却した後、溶媒を減圧下留去した。その残渣にエタノール(5mL)、5規定水酸化ナトリウム水溶液(2mL)を加え、室温で45分間攪拌した。その反応溶液を減圧下濃縮し、残渣を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ

過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン／酢酸エチル=1／1)で精製し、標記化合物(167mg, 48%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm): 3.63(1H, t, J=5.2Hz), 4.78(2H, d, J=4.8Hz), 5.09(2H, s), 6.97–7.02(3H, m), 7.27–7.33(3H, m), 7.78(1H, dd, J=2.2Hz, 8.0Hz), 8.63(1H, d, J=1.7Hz).

[0465] 製造例188. 2-(5-フェノキシメチルピリジン-2-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン

製造例187に記載の(5-フェノキシメチルピリジン-2-イル)-メタノール(167mg, 0. 776mmol)のテトラヒドロフラン溶液(4mL)に、0°Cでフタルイミド(126mg, 0. 856mmol)、トリフェニルホスфин(244mg, 0. 930mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート(424 μL, 0. 931mmol, 40%トルエン溶液)を加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン／酢酸エチル=1／1)で精製し、標記化合物(383mg、定量的)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ ) δ (ppm): 4.92(2H, s), 5.10(2H, s), 6.94(1H, t, J=7.3Hz), 7.00(2H, dd, J=0.92Hz, 8.8Hz), 7.29(2H, dd, J=7.2Hz, 8.8Hz), 7.44(1H, d, J=7.9Hz), 7.85(1H, dd, J=2.0Hz, 8.0Hz), 7.87–7.94(4H, m), 8.52(1H, d, J=1.8Hz).

[0466] 製造例189. C-(5-フェノキシメチルピリジン-2-イル)-メチルアミン

製造例188に記載の2-(5-フェノキシメチルピリジン-2-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン(383mg, 1. 11mmol)をエタノール(3mL)とテトラヒドロフラン(3mL)に溶解した。その溶液に室温でヒドラジン-水和物(538 μL, 11. 1mmol)を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル／メタノール=10／1)で精製し、標記化合物(122mg, 51%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm): 4.00(2H, s), 5.07(2H, s), 6.67–7.01(3H, m), 7.29–7.33(3H, m), 7.75(1H, dd,  $J=2.4\text{Hz}$ ,  $8.0\text{Hz}$ ), 8.63(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ).

[0467] 製造例190. 4-(6-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジルアミン

2, 6-ジフルオロピリジン(500mg, 4. 34mmol)と4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル(867mg, 6. 51mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(3mL)に、水素化ナトリウム(0. 26g, 6. 51mmol; 60% in oil)を加え、70°Cで7時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、白色固体(734mg, 74%)を得た。

得られた白色固体(734mg, 3. 22mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(244mg, 6. 44mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗生成物として、標記化合物(662mg, 89%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ ) δ (ppm): 3.71(2H, s), 5.27(2H, s), 6.71–6.73(1H, m), 6.79–6.81(1H, m), 7.33–7.39(4H, m), 7.86–7.90(1H, m).

[0468] 製造例191. 4-(3-クロロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミン

4-シアノフェノール(2. 28g, 19. 1mmol)と3-クロロベンジルブロミド(2. 2mL, 16. 8mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(100mL)に、炭酸カリウム(5. 8g, 42. 5mmol)を加え、50°Cで9時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、2規定水酸化ナトリウム、水そして飽和食塩水洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗生成物(4. 20g, 定量的)を得た。

塩化アルミニウムのテトラヒドロフラン(40mL)懸濁液に、水浴にて冷却しながら水素化アルミニウムリチウム(4. 70g, 35. 2mmol)を加えた。その懸濁液に粗生成物(1. 15g, 4. 71mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を加え0–1°Cで50分間攪拌した。反応混合物に濃アンモニア水(8mL)を加え、超音波を当て、さらに濃アンモニア水(8mL)を加え1時間室温で攪拌した。その混合物をセライトを用いて濾過し、そのろ液を分離した。そのろ液をテトラヒドロフランと酢酸エチルと水に分配した。その

有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムと無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(1. 15g, 99%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):3.03(2H, brs), 3.64(2H, s), 5.11(2H, s), 6.94(2H, d, J=8.0Hz), 7.24(2H, d, J=8.0Hz), 7.37–7.45(3H, m), 7.50(1H, s).

[0469] 製造例192. 4-(3-メキシベンジルオキシ)-ベンジルアミン

4-シアノフェノール(3. 31g, 27. 8mmol)と3-メキシベンジルブロミド(3. 7mL, 26. 4mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(100mL)に、炭酸カリウム(8. 50g, 61. 5mmol)を加え、50°Cで5時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルと水に分配した。その有機層を分離し、2規定水酸化ナトリウム、水そして飽和食塩水洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗体(6. 52g, 98%)を得た。

得られた粗体(3. 75g, 15. 7mmol)のテトラヒドロフラン(80mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(596mg, 15. 7mmol)を加え、室温で23時間攪拌した。反応混合溶液に室温でフッ化ナトリウム(6. 6g)加え、氷水で冷却した後、水(2mL)とテトラヒドロフラン(18mL)の混合溶液を加え攪拌した。その混合溶液をセライトを用いて濾過し、セライト上のものをテトラヒドロフランと酢酸エチルで洗浄した。そのろ液を分離し、溶媒を留去することにより粗生成物として、標記化合物(3. 84g, 定量的)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):3.33(2H, brs), 3.63(2H, s), 3.76(3H, s), 5.06(2H, s), 6.87–6.90(2H, d, J=8.4Hz), 6.93(2H, d, J=8.4Hz), 7.00–7.01(2H, m), 7.23(2H, d, J=8.4Hz), 7.28–7.32(1H, m).

[0470] 製造例193. 4-(4-メチルピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジルアミン

2-フルオロー-4-メチルピリジン(500mg, 4. 50mmol)と4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル(899mg, 6. 75mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(3mL)に、水素化ナトリウム(0. 27g, 6. 75mmol; 60% in oil)を加え、70°Cで1時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、白色固体(833mg, 83%)を得た。

得られた白色固体(200mg, 0. 891mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(68mg, 1. 78mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗生成物として、標記化合物(181mg, 89%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):2.77(3H, s), 3.69(2H, s), 5.29(2H, s), 6.68(1H, s), 6.82(1H, d, J=4.4Hz), 7.30–7.39(4H, m), 8.02(1H, d, J=5.6Hz).

[0471] 製造例194. 4-(5-メチルピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジルアミン

2-フルオロ-5-メチルピリジン(1. 0g, 9. 0mmol)と4-(ヒドロキシメチル)ベンズニトリル(1. 8g, 13. 5mmol)のN, N-ジジメチルホルムアミド溶液(5mL)に、水素化ナトリウム(0. 54mg, 13. 5mmol; 60% in oil)を加え、70°Cで30分間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、白色固体(1. 46g, 72%)を得た。

得られた白色固体(500mg, 2. 23mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(169mg, 4. 46mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗生成物として、標記化合物(457mg, 90%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):2.20(3H, s), 3.69(2H, s), 5.27(2H, s), 6.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.30–7.39(4H, m), 7.54(1H, d, J=7.2Hz), 7.97(1H, s).

[0472] 製造例195. 1-ブロモ-4-(2-プロポキシエチル)-ベンゼン

水素化ナトリウム(66%, 360mg, 15mmol)とテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に、氷冷下で2-(4-ブロモフェニル)エタノール(1. 5g, 7. 5mmol)を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液に氷冷下1-ヨードプロパン(1. 5mL, 15mmol)とN, N-ジジメチルホルムアミド(10mL)を加え、45°Cで終夜攪拌した。反応液に水(100mL)とヘプタン(200mL)で分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。その溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=30:1)にて精製し、標記化合物(0. 80g, 3. 3mmol, 44%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.88–0.92(3H, m), 1.55–1.61(2H, m), 2.83(2H, t, J=7.0Hz), 3.36–3.40(2H, m), 3.60(2H, dt, J=1.5, 7.0Hz), 7.10(2H, d, J=8.1Hz), 7.40(2H, d, J=8.2Hz).

[0473] 製造例196. 4-(2-プロポキシエチル)-ベンゾニトリル

製造例195に記載の1-ブロモ-4-(2-プロポキシエチル)-ベンゼン(790mg, 3.2mmol)、シアノ化亜鉛(380mg, 3.2mmol)そしてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(190mg, 0.16mmol)をN-メチルピロリジノン(10mL)に加え、その混合物を125°Cで4時間攪拌した。その反応混合物を放冷し、水(50mL)と酢酸エチル(50mL)を加えた。その混合溶液をセライトを用いてろ過した。有機層を分離後、水(3回)と飽和食塩水で洗浄後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=8:1)にて精製し、標記化合物(120mg, 0.62mmol, 19%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.89(3H, t, J=7.3Hz), 1.57(2H, tq, J=7.3, 7.3Hz), 2.93(2H, t, J=6.6Hz), 3.38(2H, t, J=6.7Hz), 3.64(2H, t, J=6.6Hz), 7.34(2H, d, J=8.1Hz), 7.58(2H, d, J=8.2Hz).

[0474] 製造例197. 4-(2-プロポキシエチル)-ベンジルアミン

水素化リチウムアルミニウム(120mg, 2.5mmol)とテトラヒドロフラン(3mL)の混合物に、氷冷下で製造例196に記載の4-(2-プロポキシエチル)-ベンゾニトリル(120mg, 0.62mmol)を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、テトラヒドロフラン(30mL)、水(0.12mL)、5N水酸化ナトリウム水溶液(0.12mL)、水(0.36mL)を順次滴下した。室温で1時間攪拌後、その反応混合物をろ紙を用いてろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNH-シリカゲルを用いてろ過し、標記化合物(123mg, 0.64mmol, 103%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.91(3H, t, J=7.4Hz), 1.55–1.62(2H, m), 2.88(2H, t, J=7.3Hz), 3.40(2H, t, J=6.7Hz), 3.63(2H, t, J=7.2Hz), 3.84(2H, s), 7.20(2H, d, J=8.1Hz), 7.23(2H, d, J=8.2Hz).

[0475] 参考例A-1. 2,6-ジアミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)フラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

製造例A-15に記載の2, 6-ジアミノニコチニックアシッド(0. 15g, 0. 98mmol)、トリエチルアミン(0. 41mL, 2. 94mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(0. 65g, 1. 47mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解させ、室温で10分間攪拌した。次に、製造例169に記載のC-(5-(4-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)メチルアミン(304mg, 1. 47mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、室温で14時間50分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒(酢酸エチル)で溶出して標記化合物(0. 12g, 0. 35mmol, 36%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.28 (2H, d, J=5.2 Hz), 5.64-5.69 (2H, m), 6.10 (2H, br s), 6.22 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.96 (2H, br s), 7.08-7.14 (2H, m), 7.19-7.26 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.22 (1H, t, J=5.2 Hz)

[0476] 参考例A-2. 2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンゾフラン-2-イルメチル-フラン-2-イルメチル)-ニコチニアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.18(2H, s), 4.31 (2H, d, J=5.6Hz), 5.65 (1H, dd, J=1.2, J=8.4Hz), 6.08 (2H, brs), 6.13-6.20 (2H, m), 6.65 (1H, s), 6.95 (2H, brs), 7.18-7.28 (2H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J=0.8, J=5.6Hz), 7.63 (1H, d, J=8.4Hz), 8.23 (1H, t, J=5.6Hz).

[0477] 参考例A-3. 2-アミノ-N-(5-(4-クロロフェノキシ)-フラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(34mg, 0. 24mmol)および製造例47に記載のC-(5-(4-クロロフェノキシ)フラン-2-イル)メチルアミン(50mg, 0. 22mmol)から標記化合物(55mg, 0. 160mmol, 72. 9%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.33 (2H, d, J=5.6Hz), 5.73-5.77 (1H, m), 6.29 (1H, d, J=3.2Hz), 6.54-6.58 (1H, m), 7.00-7.10 (4H, m), 7.38-7.45 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=7.6Hz), 8.03-8.07 (1H, m), 8.85 (1H, t, J=5.6Hz).

[0478] 参考例A-4. 2-アミノ-N-(5-(3-クロロ-ベンジル)-フラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(55mg, 0. 39mmol)および製造例56に記載のC-(5-(3-クロロ-ベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン(80mg, 0. 36mmol)から標記化合物(110mg, 0. 322mmol, 89. 4%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.94 (2H, s), 4.34 (2H, d, J=5.6Hz), 6.05 (1H, d, J=3.2Hz), 6.15 (1H, d, J=3.2Hz), 6.54 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 7.03 (2H, brs), 7.16-7.20 (1H, m), 7.24-7.35 (3H, m), 7.87 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.05 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 8.48 (1H, t, J=5.6Hz).

[0479] 参考例A-5. 2-アミノ-N-(5-ベンジル-フラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例Q-1と同様の手法で5-ベンジル-フラン-2-カルバルデヒドより得られたC-(5-ベンジル-フラン-2-イル)-メチルアミン(360mg, 1. 92mmol)および2-アミノニコチニックアシッド(221mg, 1. 60mmol)から、参考例H-1と同様の手法により、標記化合物(118mg, 0. 384mmol, 24%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.91(2H, s), 4.34 (2H, d, J=6.0Hz), 6.00 (1H, d, J=2.8Hz), 6.14 (1H, d, J=2.8Hz), 6.54 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.04 (2H, brs), 7.13-7.32 (5H, m), 7.87 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.05 (1H, d, J=1.6, 4.8Hz), 8.84 (1H, t, J=6.0Hz).

[0480] 参考例A-6. 2-アミノ-N-(5-(3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(164mg, 1. 19mmol)および製造例84に記載のC-(5-(3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン(269mg, 1. 31mmol)から標記化合物(252mg, 0. 775mmol, 65%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.95 (2H, s), 4.34 (2H, d, J=5.6Hz), 6.04 (1H, d, J=3.2Hz), 6.15 (1H, d, J=3.2Hz), 6.54 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.97-7.12 (

5H, m), 7.28–7.36 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.04(1H, dd, J=2.0, 4.8Hz), 8.84 (1H, t, J=5.6Hz).

[0481] 参考例A-7. 2-アミノ-N-(5-フェニルアミノメチル-フラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例104に記載の(5-アミノメチル-フラン-2-イルメチル)-フェニルアミン(34mg, 0. 17mmol)および2-アミノ-ニコチニックアシッド(26mg, 0. 19mmol)から標記化合物(49mg, 0. 15mmol, 90%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.19 (2H, d, J=6.0Hz), 4.39 (2H, d, J=5.5Hz), 6.02 (1H, t, J=6.0Hz), 6.19 (2H, dd, J=3.1, 11Hz), 6.52 (1H, t, J=7.3Hz), 6.57 (1H, dd, J=4.8, 7.7Hz), 6.62 (2H, d, J=7.7Hz), 7.03–7.07 (4H, m), 7.91 (1H, dd, J=1.7, 7.7Hz), 8.07 (1H, dd, J=1.7, 4.8Hz), 8.88 (1H, t, J=5.5Hz).

[0482] 参考例A-8. 2-アミノ-N-(5-(2-フェニルアミノエチル)-フラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例107に記載の2-(5-アミノメチル-フラン-2-イル)-エチル-フェニルアミン(21mg, 97 μ mol)および2-アミノ-ニコチニックアシッド(16mg, 0. 12mmol)から標記化合物(29mg, 86 μ mol, 89%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.83 (2H, t, J=7.3Hz), 3.26 (2H, m), 4.38 (2H, d, J=5.5Hz), 5.61 (1H, t, J=5.7Hz), 6.12 (1H, d, J=3.1Hz), 6.17 (1H, d, J=3.1Hz), 6.52 (1H, t, J=7.3Hz), 6.54–6.59 (3H, m), 7.04–7.08 (4H, m), 7.92 (1H, dd, J=1.8, 7.7Hz), 8.07 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz), 8.87 (1H, t, J=5.7Hz).

[0483] 参考例A-9. 6-アミノ-N-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例H-1と同様の手法により、6-アミノニコチニックアシッド(180mg, 1. 30mmol)および製造例84に記載のC-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン(293mg, 1. 43mmol)から標記化合物(265mg, 0. 814mmol, 63%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.95 (2H, s), 4.33(2H, d, J=5.6Hz), 6.03 (1H, d, J=3.2Hz), 6.12 (1H, d, J=3.2Hz), 6.38 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (2H, brs), 7.00—7.09 (3H, m), 7.28—7.36 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 8.43 (1H, d, J=2.4Hz), 8.56 (1H, t, J=5.6Hz).

[0484] 参考例A-10. 2, 6-ジアミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-ニコチナミド

製造例A-15に記載の2, 6-ジアミノ-ニコチニックアシッド(0. 6g, 3. 92mmol)、トリエチルアミン(1. 64mL, 11. 8mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(2. 6g, 5. 9mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(200mL)に溶解させ、製造例1に記載の4-ベンジルオキシ-ベンジルアミン(1. 25g, 5. 9mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1ついで酢酸エチル)で精製し、得られた固体を溶媒(クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で洗い、標記化合物(0. 37g, 1. 1mmol, 27%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.29 (2H, d, J=6.0Hz), 5.07 (2H, s), 5.66 (1H, d, J=8.4Hz), 6.06 (2H, br s), 6.91—6.97 (4H, m), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29—7.45 (5H, m), 7.65 (1H, d, J=8.4Hz), 8.27 (1H, t, J=6.0Hz).

[0485] 参考例A-11. 2, 6-ジアミノ-N-(4-(2-フルオロー-ベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチニアミド

製造例A-15に記載の2, 6-ジアミノ-ニコチニックアシッド(200mg, 1. 3mmol)、トリエチルアミン(0. 54mL, 3. 87mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(862mg, 1. 95mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(20mL)に加え、室温で20分間攪拌した。次に、製造例154に記載の4-(2-フルオロー-ベンジルオキシ)-ベンジルアミン(453mg, 1. 96mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥

後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒(酢酸エチル)で溶出して標記化合物(147mg, 0. 40mmol, 31%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm):4.30 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.11 (2H, s), 5.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.06 (2H, br s), 6.89–7.02 (4H, m), 7.16–7.28 (4H, m), 7.37–7.44 (1H, m), 7.51–7.56 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.28 (1H, t, J=6.0 Hz).

[0486] 参考例A-12. 2, 6-ジアミノ-N-(4-(ピリジン-2-イルメタキシ)-ベンジル)-ニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm):4.29 (2H, d, J=6.0Hz), 5.15 (2H, s), 5.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.06 (2H, br s), 6.91–6.98 (4H, m), 7.17–7.23 (2H, m), 7.31–7.35 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.82 (1H, dt, J=2.0, 7.6 Hz), 8.28 (1H, t, J=6.0 Hz), 8.55–8.58 (1H, m).

[0487] 参考例A-13. 2, 6-ジアミノ-N-(4-フェノキシメチル-ベンジル)-ニコチナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):4.51(2H, brs), 4.57(2H, d, J=5.6Hz), 5.06(2H, s), 5.77(1H, d, J=8.4Hz), 6.04(1H, brs), 6.45(2H, brs), 6.96–6.98(3H, m), 7.28–7.31(3H, m), 7.34–7.43(4H, m).

[0488] 参考例A-14. 2, 6-ジアミノ-N-(4-(チオフェン-3-イルメタキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm):4.28 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.04 (2H, s), 5.65 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.05 (2H, br s), 6.89–6.99 (4H, m), 7.13–7.21 (3H, m), 7.51–7.55 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.26 (1H, t, J=6.0 Hz).

[0489] 参考例A-15. 2-アミノ-N-(4-(2-ニトロベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

製造例A-1に記載のナトリウム 4-(((2-アミノピリジン-3-カルボニル)-アミノ)-メチル)-フェノレート(100mg, 0. 377mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(2. 5mL)溶液に、O-ニトロベンジルクロリド(65mg, 0. 379mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサ

ン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(51mg, 37%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.55(2H, d, J=5.6Hz), 5.50(2H, s), 6.23(1H, brs), 6.39(2H, brs), 6.57—6.60(1H, m), 6.98(2H, d, J=8.6Hz), 7.30(2H, d, J=8.6Hz), 7.50—7.52(1H, m), 7.58—7.60(1H, m), 7.67—7.71(1H, m), 7.87—7.89(1H, m), 8.15—8.18(2H, m).

[0490] 参考例A-16. 2-アミノ-N-(4-(2-アミノ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

参考例A-15に記載の2-アミノ-N-(4-(2-ニトロベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミドのエタノール-テトラヒドロフラン-水(3:1:1.5)の混合溶媒に溶解し、鉄粉(4mg)および塩化アンモニウム(85mg)を加え、加熱還流下、終夜攪拌した。さらに、鉄粉(10mg)および塩化アンモニウム(20mg)を追加し、加熱還流下2時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、セライト濾過して不溶物を除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(9mg, 98%)を薄茶色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 5.04(2H, s), 6.24(1H, brs), 6.51(2H, brs), 6.57—6.60(1H, m), 6.72—6.79(2H, m), 6.99(2H, d, J=8.4Hz), 7.16—7.20(2H, m), 7.28(2H, d, J=8.4Hz), 7.58—7.60(1H, m), 8.13—8.14(1H, m).

[0491] 参考例A-17. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-ニコチナミド

参考例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(148mg, 1.07mmol)および製造例1に記載の4-ベンジルオキシ-ベンジルアミン(251mg, 1.18mmol)から標記化合物(257mg, 0.771mmol, 72%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.34 (2H, d, J=6.0Hz), 5.06 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.94 (2H, d, J=8.0Hz), 7.03 (2H, brs), 7.20 (2H, d, J=8.0Hz), 7.29 (1H, t, J=6.4Hz), 7.36 (2H, dd, J=6.4, 6.8Hz), 7.41 (2H, d, J=6.8Hz), 7.90 (1H, d, J=7.6Hz), 8.05 (1H, d, J=4.8Hz), 8.88 (1H, t, J=6.0Hz).

[0492] 参考例A-18. 2-アミノ-N-(3-フェノキシ-ベンジル)-ニコチナミド

参考例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(144mg, 1.04mmol)および製造例4に記載の3-フェノキシ-ベンジルアミン(228mg, 1.15mmol)

)から標記化合物(87mg, 0. 27mmol, 26%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.40 (2H, d, J=5.6Hz), 6.56 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.85 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 6.92—7.05 (5H, m), 7.06 (1H, d, J=7.6Hz), 7.11 (1H, dd, J=7.6, 8.0Hz), 7.29—7.40 (3H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.06 (1H, dd, J=2.0, 4.8Hz), 8.96 (1H, t, J=5.6Hz).

[0493] 参考例A-19. 2-アミノ-N-(4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

参考例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(170mg, 1. 23mmol)および製造例6に記載の4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミン(312mg, 1. 35mmol)から標記化合物(172mg, 0. 489mmol, 40%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.35 (2H, d, J=6.0Hz), 5.10 (2H, s), 6.45—6.60 (1H, m), 6.85—7.46 (10H, m), 7.85—7.92 (1H, m), 8.03—8.07 (1H, m), 8.75—8.92 (1H, m).

[0494] 参考例A-20. 2-アミノ-N-(4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

参考例H-1と同様の手法(ただし、反応温度のみ60°Cに変更した)により、2-アミノニコチニックアシッド(58mg, 0. 42mmol)および製造例154に記載の4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミン(117mg, 0. 506mmol)から標記化合物(67mg, 0. 19mmol, 45%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.34 (2H, d, J=6.0Hz), 5.10 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.90—7.00 (2H, m), 7.04 (2H, brs), 7.15—7.28 (4H, m), 7.35—7.44 (1H, m), 7.50—7.58 (1H, m), 7.90 (1H, dd, J=1.2, 7.6Hz), 8.05 (1H, dd, J=1.2, 4.8Hz), 8.86—8.95 (1H, m).

[0495] 参考例A-21. 2-アミノ-N-(4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

参考例H-1と同様の手法(ただし、反応温度のみ60°Cに変更した)により、2-アミノニコチニックアシッド(77mg, 0. 56mmol)および製造例155に記載の4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミン(155mg, 0. 670mmol)から標記化

合物(187mg, 0. 532mmol, 96%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.34 (2H, d, J=5.6Hz), 5.04 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=5.2, 8.0Hz), 6.94 (2H, d, J=8.4Hz), 7.03 (2H, brs), 7.12–7.25 (4H, m), 7.46 (2H, dd, J=6.0, 8.4Hz), 7.90 (1H, d, J=8.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.2Hz), 8.88 (1H, t, J=5.6Hz).

[0496] 参考例A-22. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-チオニコチナミド

参考例A-17に記載の2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-ニコチナミド(220mg, 0. 67mmol)、2, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド(ローソン試薬) (670mg, 1. 7mmol)およびトルエン(8mL)の混合物を、80°Cで15分攪拌後、45分加熱還流した。放冷後、沈殿をろ過し、ろ液を減圧下留去した。NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、標記化合物(28mg, 0. 080mmol, 12%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.87 (2H, d, J=4.9Hz), 5.08 (2H, s), 5.88 (2H, brs), 6.62 (1H, dd, J=4.9, 7.5Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30 (2H, d, J=8.6Hz), 7.32–7.44 (6H, m), 7.71 (1H, brs), 8.07 (1H, dd, J=1.7, 4.9Hz).

[0497] 参考例A-23. 2-アミノ-N-(3-(2-ブチニルオキシ)ベンジル)-ニコチナミド

参考例E-43と同様の手法により、製造例A-17に記載の2-アミノ-N-(3-ヒドロキシベンジル)-ニコチナミド(12mg, 0. 050mmol)および1-ブロモ-2-ブチン(6. 6mg, 0. 050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(10mg, 0. 024mmol, 49%)を得た。

MS m/e (ESI) 296.3 (MH<sup>+</sup>)

[0498] 参考例A-24. 2-アミノ-N-(4-ベンジルアミノ-ベンジル)-6-クロロ-ニコチナミド

製造例19に記載の(4-アミノメチルフェニル)-ベンジルアミン(369mg, 1. 74mmol)および2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド(300mg, 1. 74mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリ

ス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(924mg, 2. 09mmol)およびトリエチルアミン(0. 49mL, 3. 48mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(310mg, 49%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.32—4.34(3H, m), 4.45(2H, d, J=5.6Hz), 6.07(1H, brs), 6.54—6.63(5H, m), 7.03(1H, dd, J=2.4, J=8.4Hz), 7.14(2H, d, J=8.4Hz), 7.35—7.36(4H, m), 7.48(1H, d, J=8.0Hz).

[0499] 参考例A-25. 2-アミノ-6-クロロ-N-(4-フェニルアミノ-ベンジル)-ニコチナミド

製造例20に記載の(4-アミノメチルフェニル)-フェニルアミン(345mg, 1. 74mmol)および2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド(300mg, 1. 74mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(924mg, 2. 09mmol)およびトリエチルアミン(0. 49mL, 3. 48mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(360mg, 59%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.51(2H, d, J=5.2Hz), 5.74(1H, s), 6.16(1H, brs), 6.57(1H, d, J=8.0Hz), 6.58(2H, s), 6.94—6.97(1H, m), 7.04—7.09(4H, m), 7.21—7.30(4H, m), 7.52(1H, d, J=8.0Hz).

[0500] 参考例A-26. 2-アミノ-6-クロロ-N-(4-フェニルアミノメチル-ベンジル)-ニコチナミド

製造例21に記載の(4-アミノメチルベンジル)-フェニルアミン(369mg, 1. 74mmol)および2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド(300mg, 1. 74mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(924mg, 2. 09mmol)およびトリエチルアミン(0. 49mL, 3. 48mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反

応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(479mg, 75%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.08(1H, brs), 4.31(2H, s), 4.57(2H, d, J=5.6 Hz), 6.21(1H, brs), 6.57(1H, d, J=8.0Hz), 6.58(2H, s), 6.61—6.63(2H, m), 6.70—6.74(1H, m), 7.15—7.19(2H, m), 7.30(2H, d, J=8.0Hz), 7.37(2H, d, J=8.0Hz), 7.51(1H, d, J=8.0Hz).

[0501] 参考例A-27. 2-アミノ-6-クロロ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-ニコチナミド

製造例A-1に記載の2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド(220mg, 1.4mmol)、トリエチルアミン(0.47mL, 3.37mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(764mg, 1.73mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解させ、製造例1に記載の4-ベンジルオキシ-ベンジルアミン(399mg, 1.87mmol)を加え、室温で17時間30分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(115mg, 0.31mmol, 22%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.35 (2H, d, J=6.0Hz), 5.08 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=8.0Hz), 6.94—6.98 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.4Hz), 7.29—7.45 (5H, m), 7.52 (2H, brs), 7.97 (1H, d, J=8.0Hz), 8.96 (1H, t, J=6.0Hz).

[0502] 参考例A-28. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-シクロプロピルアミノ-ニコチナミド

参考例A-27に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-ニコチナミド(80mg, 0.22mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、シクロプロピルアミン(0.3mL, 4.3mmol)を加え、封管中で16時間加温(油浴の温度: 140°C)した。反応液を室温に戻し、濃縮して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(12mg, 0.031

mmol, 14%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.52–0.58 (2H, m), 0.74–0.81 (2H, m), 2.47–2.56 (1H, m), 4.45 (2H, d,  $J=5.2$  Hz), 5.07 (2H, s), 5.02 (1H, brs), 5.96–6.01 (1H, m), 6.04 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.39 (2H, brs), 6.95 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23–7.45 (8H, m).

[0503] 参考例A-29. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-エトキシニコチナミド

エタノール(0.5mL)に水素化ナトリウム(70mg, 1.7mmol, 60% in oil)、触媒量のヨウ化銅(I)、製造例A-4に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド(30mg, 0.17mmol)を順次加え、110°Cで3時間攪拌後、80°Cで終夜攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水、ジエチルエーテルおよび29%アンモニア水溶液を加え分配し、水層をクエン酸で中和した。水層にジクロロメタンを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣(35mg)の一部(10mg)および4-ベンジルオキシベンジルアミン(10mg, 0.047mmol)から参考例Q-6と同様の手法により、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(3.4mg, 0.0069mmol, 14%)を得た。

MS m/e (ESI) 378.5 ( $\text{MH}^+$ )

[0504] 参考例A-30. (6-アミノ-5-(4-ベンジルオキシ-ベンジルカルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-アセテイック アシッド

窒素雰囲気下、製造例A-18に記載の2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-クロロニコチナミド(454mg, 1.25mmol)にグリシン(935mg, 2.5mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(1.86mL, 12.5mmol)を加え、130°Cにて6時間攪拌した。反応混合物にジメチルスルホキシド(35mL)を加え、ポリテトラフルオロエチレン製メンブレンフィルター(Whatman I nc.)で濾過し、ろ液を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(287mg, 0.51mmol, 44%)を得た。

MS m/e (ESI) 406.91 ( $\text{MH}^+$ )

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.82–4.00(2H, m), 4.29(2H, d, J=6.0Hz), 5.06(2H, s), 5.77–5.88(1H, m), 6.93(2H, d, J=8.8Hz), 7.18(2H, d, J=8.8Hz), 7.28–7.42(5H, m), 7.68–7.80(1H, m).

[0505] 参考例A-31. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-ニコチンアミド

製造例A-11に記載の2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチン酸(100mg, 0.55mmol)および製造例171に記載の4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン(170mg, 0.82mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(290mg, 0.66mmol)およびトリエチルアミン(0.23mL, 1.7mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2)で精製し、標記化合物(150mg, 0.40mmol, 73%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.32(3H, s), 4.27(2H, s), 4.33(2H, d, J=5.9Hz), 5.14(2H, s), 6.58(1H, d, J=7.9Hz), 6.96(2H, d, J=8.6Hz), 7.10(2H, br s), 7.22(2H, d, J=8.6Hz), 7.31(1H, ddd, J=7.5, 4.8, 1.1Hz), 7.47(1H, d, J=7.9Hz), 7.80(1H, td, J=7.6, 1.8Hz), 7.94(1H, d, J=8.1Hz), 8.54–8.56(1H, m), 8.87(1H, t, J=5.9Hz).

[0506] 参考例A-32. 2-アミノ-N-(4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

製造例A-11に記載の2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチン酸(10mg, 0.055mmol)および製造例155に記載の4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミン(19mg, 0.082mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(29mg, 0.066mmol)およびトリエチルアミン(0.022mL, 0.16mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(13mg, 0.033mmol, 60%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.32(3H, s), 4.27(2H, s), 4.33(2H, d, J=5.9Hz), 5.04(2H, s), 6.58(1H, d, J=7.9Hz), 6.94(2H, d, J=8.8Hz), 7.09(2H, br s), 7.16–7.22(4H, m), 7.46 (2H, dd, J=8.7, 5.6Hz), 7.93 (1H, d, J=8.1Hz), 8.85–8.88 (1H, m).

[0507] 参考例A-33. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-メキシメチル-ニコチニアミド

MS m/e (ESI) 378 (MH<sup>+</sup>)

[0508] 参考例A-34. 2-アミノ-6-メキシメチル-N-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-ニコチニアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.46(3H, s), 4.40(2H, s), 4.60(2H, d, J=5.6Hz), 5.38(2H, s), 6.25(1H, brs), 6.40(2H, brs), 6.68–6.70(1H, m), 6.77–6.81(1H, m), 6.87–6.91(1H, m), 7.35–7.37(2H, m), 7.46–7.48(2H, m), 7.57–7.61(2H, m), 8.16–8.18 (1H, m).

[0509] 参考例A-35. 2-アミノ-N-(4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-6-メキシメチル-ニコチニアミド

MS m/e (ESI) 396 (MH<sup>+</sup>)

[0510] 参考例A-36. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-(3-メキシプロポキシ)-ニコチナミド

参考例A-29と同様の手法により、製造例A-4に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド(8.6mg, 0.050mmol)および3-メキシプロパノール(0.5mL)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.65mg, 0.0012mmol, 2.4%)を得た。

MS m/e (ESI) 422.5 (MH<sup>+</sup>)

[0511] 参考例A-37. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-メチル-ニコチナミド

参考例E-40と同様の手法により、製造例A-18に記載の2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-クロロ-ニコチナミド(6.5mg, 0.018mmol)およびメチルマグネシウムブロミド(0.93Mテトラヒドロフラン溶液, 0.12mL, 0.11

mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.38mg, 0.00082mmol, 4.6%)を得た。

MS m/e (ESI) 348.5 ( $\text{MH}^+$ )

[0512] 参考例A-38. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-プロポキシニコチナミド

参考例A-29と同様の手法により、製造例A-4に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド(8.6mg, 0.050mmol)およびプロパノール(0.5mL)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.5mg, 0.0030mmol, 5.9%)を得た。

MS m/e (ESI) 406.6 ( $\text{MH}^+$ )

[0513] 参考例A-39. 6-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例1に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(11mg, 0.050mmol)と6-アミノニコチニックアシッド(6.9mg, 0.050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(7.1mg, 0.016mmol, 32%)を得た。

MS m/e (ESI) 334.3 ( $\text{MH}^+$ )

[0514] 参考例A-40. 6-アミノ-N-(3-フェノキシベンジル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(10mg, 0.050mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(6.9mg, 0.050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(16mg, 0.037mmol, 74%)を得た。

MS m/e (ESI) 320.2 ( $\text{MH}^+$ )

[0515] 参考例A-41. 6-クロロ-N-(3-フェノキシベンジル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(230mg, 1.1mmol)および6-クロロニコチニックアシッド(180mg, 1.1mmol)から標記化合物(240mg, 0.71mmol, 61%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.63 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.42 (1H, brs), 6.94 (1H, dd,  $J=1.8, 8.1\text{Hz}$ ), 6.98-7.03 (3H, m), 7.08 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.11-7.15 (1H, m), 7.30-7.37 (3H, m), 7.41-7.43 (1H, m), 8.09 (1H, dd,  $J=2.6, 8.2\text{Hz}$ ), 8.74 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

[0516] 参考例A-42. N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-メチルアミノ-ニコチナミド

参考例A-163と同様の手法により、製造例A+ -8に記載のN-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-(エトキシメチル-アミノ)-ニコチナミド(90mg, 0. 22mmol)から標記化合物(71mg, 0. 19mmol, 88%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.96 (3H, s), 4.56 (2H, d, J=5.5Hz), 5.07 (2H, s), 6.12 (1H, brs), 6.38 (1H, d, J=8.8Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8Hz), 7.22-7.34 (4H, m), 7.36-7.44 (3H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 8.6Hz), 8.50 (1H, d, J=2.4Hz).

[0517] 参考例A-43. N-(4-ベンジルオキシベンジル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例1に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(26mg, 0. 12mmol)およびニコチニックアシッド(10mg, 0. 081mmol)から標記化合物(8. 5mg, 0. 027mmol, 33%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.59 (2H, d, J=5.5Hz), 5.07 (2H, s), 6.41 (1H, brs), 6.97 (2H, d, J=8.6Hz), 7.29 (2H, d, J=8.6Hz), 7.32-7.44 (6H, m), 8.11-8.14 (1H, m), 8.71 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.96 (1H, d, J=1.8Hz).

[0518] 参考例A-44. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-ベンジル)-ニコチナミド

窒素雰囲気下、製造例132で得られた4-ベンジルオキシ-3-メキシメトキシベンゾニトリル(100mg, 0. 371mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に氷冷下、水素化アルミニウムリチウム(75mg, 1. 98mmol)を少しづつ加えた後、24時間攪拌した。さらに、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム(75mg, 1. 98mmol)を少しづつ加えた後、50-60°Cで3時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に酢酸エチル(10mL)およびメタノール(5mL)を少しづつ加えた後、NHシリカゲル(50mL)を加え、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて淡黄色油状の残渣(73mg)を得た。この残渣を再度NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて精製し、4-ベンジルオキシ-3-メキシメトキシ-ベンジルアミン(30mg, 0. 11mmol, 30%)を淡黄色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、2-アミノ-ニコチニックアシッド(16mg, 0. 116mmol)、4

—ベンジルオキシ—3—メキシメトキシ—ベンジルアミン(15mg, 0. 0549mmol)、ベンゾトリアゾールー1—イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(55mg, 0. 124mmol)、トリエチルアミン(0. 08mL, 0. 574mmol)のジメチルスルホキシド(4mL)溶液を室温にて24時間攪拌した。反応溶液に水(100mL)と飽和食塩水(50mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で2回抽出し、2回水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、ろ液を減圧留去して、2—アミノ—N—(4—ベンジルオキシ—3—メキシメトキシ—ベンジル)—ニコチナミドを淡黄色油状物として得た。このものをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついでヘキサン:酢酸エチル=3:7)にて精製し、2—アミノ—N—(4—ベンジルオキシ—3—メキシメトキシ—ベンジル)—ニコチナミド)(9. 4mg, 0. 0239mmol, 43. 5%)を淡黄色油状物として得た。得られた2—アミノ—N—(4—ベンジルオキシ—3—メキシメトキシ—ベンジル)—ニコチナミド(7. 8mg, 0. 0198mmol)および2M塩酸(2mL)のメタノール(3mL)溶液を、室温下21時間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム(600mg, 7. 14mmol)を加えて塩基性とし、濾過、減圧留去した後、得られた残渣を薄層NHシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=5:95)にて精製し、標記化合物(2. 0mg, 0. 0057mmol, 29%)を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 350(MH<sup>+</sup>)

[0519] 参考例A—45. 2—アミノ—N—(6—ベンジルオキシピリジン—3—イルメチル)—6—メキシメチル—ニコチナミド

<sup>1</sup>H—NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):3.45(3H, s), 4.39(2H, s), 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 5.38(2H, s), 6.23(1H, brs), 6.39(2H, brs), 6.69—6.71(1H, m), 6.80—6.82(1H, m), 7.30—7.33(1H, m), 7.36—7.40(2H, m), 7.57—7.59(2H, m), 7.60—7.63(2H, m), 8.15—8.15(1H, m).

[0520] 参考例A—46. 2, 6—ジアミノ—N—(1—(3—フルオロ—ベンジル)—1H—ピロー—ル—3—イルメチル)—ニコチナミド

参考例A—54と同様の手法により、製造例A—14に記載の2, 6—ジアミノ—ニコチニックアシド エチルエステル(60mg, 0. 33mmol)および製造例59に記載のC

-(1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン(159 mg, 0. 78mmol)から標記化合物(6. 2mg, 0. 018mmol, 5. 5%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.40 (2H, d,  $J=4.8$  Hz), 4.53 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 5.76 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 5.84-5.89 (1H, m), 6.17 (1H, t,  $J=2.0$  Hz), 6.48 (2 H, brs), 6.62-6.67 (2H, m), 6.78-6.82 (1H, m), 6.91-6.93 (1H, m), 6.98 (1H, dt,  $J=2.4, 8.4$  Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.36 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

[0521] 参考例A-47. 2-アミノ-N-(1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例59に記載のC-(1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロール-3-イル)メチルアミン(100mg, 0. 49mmol)および2-アミノニコチニックアシッド(68mg, 0. 49mmol)から標記化合物(106mg, 0. 327mmol, 66. 7%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.22 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 5.03 (2H, s), 5.97-6.01 (1H, m), 6.50-6.55 (1H, m), 6.73 (2H, s), 6.95-7.10 (5H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.83-7.88 (1H, m), 8.00-8.05 (1H, m), 8.63 (1H, t,  $J=5.6$  Hz).

[0522] 参考例A-48. 2-アミノ-N-(1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-6-メチルアミノニコチナミド

製造例A+-5記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-ニコチナミド(50mg, 0. 14mmol)をジメチルスルホキシド(1mL)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0. 5mL)の混液に溶解し、メチルアミン(2. 0Mテトラヒドロフラン溶液)(1mL, 2mmol)を加え、封管中で15時間加温(油浴の温度:135°C)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(7. 3mg, 0. 021mmol, 15%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.88 (3H, d,  $J=5.2$  Hz), 4.40 (2H, d,  $J=5.2$  Hz), 4.58-4.66 (1H, m), 5.01 (2H, s), 5.66 (1H,  $J=8.8$  Hz), 5.81-5.87 (1H, m), 6.17 (1H, t,  $J=2.4$  Hz), 6.45 (2H, brs), 6.63 (1H, t,  $J=2.4$  Hz), 6.66 (1H, brs), 6.78-6.8

3 (1H, m), 6.92 (1H, br d, J=7.2 Hz), 6.97 (1H, dt, J=2.4, 8.4 Hz), 7.27–7.33 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=8.8 Hz).

[0523] 参考例A-49. N-(1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-6-メチルニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例59に記載のC-(1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロール-3-イル)メチルアミン(60mg, 0. 29mmol)および6-メチルニコチニックアシッド(40mg, 0. 29mmol)から標記化合物(61mg, 0. 18mmol, 65. 1%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.48(3H, s), 4.27 (2H, d, 5.6Hz), 5.03 (2H, s), 5.99–6.02 (1H, m), 6.74–6.78 (2H, m), 6.96–7.10 (3H, m), 7.28–7.38 (2H, m), 8.06 (1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 8.80 (1H, t, J=5.6Hz), 8.87 (1H, d, J=2.4Hz).

[0524] 参考例A-50. 2-アミノ-N-(2-フェノキシ-チアゾール-5-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例117に記載のC-(2-フェノキシ-チアゾール-5-イル)-メチルアミン(9. 8mg, 48 μ mol)および2-アミノ-ニコチニックアシッド(7. 9mg, 58 μ mol)から標記化合物(13. 5mg, 41 μ mol, 87%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.44 (2H, d, J=5.7Hz), 6.55 (1H, dd, J=4.8, 7.7Hz), 7.05 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.27–7.31 (3H, m), 7.45 (2H, t, J=8.2Hz), 7.84 (1H, d, J=7.5Hz), 8.06 (1H, d, J=4.6Hz), 9.05 (1H, t, J=6.0Hz).

[0525] 参考例A-51. 2-((フラン-2-イルメチル)-アミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-133と同様の手法を用い、製造例A-7に記載の2-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(35mg, 0. 10mmol)およびフルフリルアミン(16 μ l, 0. 18mmol)を用い、標記化合物(2. 29mg, 0. 0044mmol, 4. 4%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 406.15(MH<sup>+</sup>)

[0526] 参考例A-52. 4-((3-((5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-カルバ

モイル)－ピリジン－2－イル)アミノ)－メチル)ベンゾイックアシッド

参考例A-133と同様の手法を用い、製造例A-7に記載の2-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(36mg, 0.10mmol)および4-(アミノメチル)ベンゾイックアシッド(16mg, 0.11mmol)を用い、標記化合物(2.75mg, 0.0048mmol, 4.8%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 460.17( $MH^+$ )

$^1H$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.50 (2H, d, J=6.0Hz), 4.71 (2H, d, J=4.8Hz), 6.51(1H, d, J=3.6Hz), 6.63 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 6.79 (1H, d, J=3.6Hz), 7.09 (2H, d, J=8.0Hz), 7.09–7.19 (1H, m), 7.32–7.47 (4H, m), 7.87 (2H, d, J=7.6Hz), 7.98 (1H, dd, J=0.8, 8.0Hz), 8.13 (1H, dd, J=0.8, 4.8Hz), 8.87 (1H, brs), 9.16–9.24 (1H, m).

[0527] 参考例A-53. 2, 6-ジアミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例28に記載のC-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(290mg, 1.3mmol)および製造例A-15に記載の2, 6-ジアミノニコチニックアシッド(200mg, 1.3mmol)から標記化合物(180mg, 0.50mmol, 38.6%)を白色固体として得た。

$^1H$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.40 (2H, d, J=5.6Hz), 5.64–5.68 (1H, m), 6.10 (2H, s), 6.45–6.49 (1H, m), 6.70–6.74 (1H, m), 6.95 (2H, s), 7.10–7.18 (2H, m), 7.18–7.26 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=8.0Hz), 8.40 (1H, t, J=5.6Hz).

[0528] 参考例A-54. 2, 6-ジアミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-14に記載の2, 6-ジアミノニコチニックアシッド エチルエステル(18mg, 0.1mmol)のエタノール(10mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加え、加熱還流下、1時間10分攪拌した。反応液を放冷後、1N塩酸で中和して濃縮した。得られた粗生成物をN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)に懸濁させ、トリエチルアミン(0.02mL, 0.15mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(65mg, 0.15mmol)および

製造例26に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(30mg, 0. 15mmol)を加え、室温で19時間40分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(8. 7mg, 0. 025mol, 25%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.58–4.61 (2H, m), 4.62 (2H, brs), 5.75 (1H, d, J=8.4Hz), 6.21–6.27 (1H, m), 6.36–6.38 (1H, m), 6.45 (2H, brs), 6.69–6.72 (1H, m), 7.06–7.12 (3H, m), 7.28–7.34 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=8.4Hz).

[0529] 参考例A-55. 2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

製造例A-15に記載の2, 6-ジアミノニコチニックアシッド(173mg, 1. 13mmol)のジメチルスルホキシド(15mL)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(433mg, 2. 26mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(346mg, 2. 26mmol)および製造例42に記載のC-(5-ベンジル-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(230mg, 1. 13mmol)を加え、室温で16時間30分攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒(酢酸エチル)で溶出して標記化合物(114mg, 0. 34mmol, 30%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.00 (2H, s), 4.53 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.70 (2H, br s), 5.69 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.39 (2H, br s), 6.55 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.67–6.95 (2H, m), 7.09–7.25 (5H, m), 7.38 (1H, d, J=8.4 Hz).

[0530] 参考例A-56. 2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンジルオキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

製造例A-15に記載の2,6-ジアミノニコチニックアシッド(109mg, 0. 71mmol)のジメチルスルホキシド(10mL)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(272mg, 1. 42mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(217mg, 1. 42mmol)および参考例E-76に記載のC-(5-ベンジルオキシ-チ

オフェン-2-イル)メチルアミン(156mg, 0.71mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒(酢酸エチル)で溶出して標記化合物(157mg, 0.44mmol, 62%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):4.53 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.69 (2H, br s), 5.03 (2H, s), 5.76 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.08 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.46 (3H, br), 6.59 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.31–7.44 (6H, m).

- [0531] 参考例A-57. 2, 6-ジアミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチニアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):4.42(2H, d, J=6.0Hz), 5.66 (1H, d, J=8.4Hz), 6.11 (2H, brs), 6.55–6.59 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=4.0Hz), 6.90–7.02 (5H, m), 7.38–7.45 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=8.4Hz), 8.42 (1H, t, J=6.0Hz).

- [0532] 参考例A-58. 2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンゾフラン-2-イルメチル-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチニアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):4.29 (2H, s), 4.43 (2H, d, J=6.0Hz), 5.64 (1H, d, J=8.4Hz), 6.09 (2H, brs), 6.66 (1H, d, J=0.8Hz), 6.92 (2H, s), 6.94 (2H, brs), 7.17–7.26 (2H, m), 7.47–7.64 (3H, m), 8.37 (1H, t, J=6.0Hz).

- [0533] 参考例A-59. 2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチニアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):4.39 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.6Hz), 5.64 (1H, d, J=8.4Hz), 6.09 (2H, brs), 6.78–6.84 (2H, m), 6.95 (2H, brs), 7.23–7.36 (3H, m), 7.59 (1H, d, J=8.4Hz), 7.74 (1H, dd, J=0.8, J=6.0Hz), 7.85 (1H, dd, J=0.8, J=6.0Hz), 8.38(1H, t, J=5.6Hz).

- [0534] 参考例A-60. N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)-2, 6-ジメチルニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、2, 6-ジメチルニコチニックアシッド(50mg, 0.33mmol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2

－イル)メチルアミン(66mg, 0. 297mmol)とから標記化合物(56mg, 0. 157mmol, 47. 6%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.51 (2H, d, J=5.6Hz, 6.59—6.62 (1H, m), 6.80—6.84 (1H, m), 6.90—7.03 (3H, m), 7.12 (1H, d, J=8.0Hz), 7.40—7.47 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=8.0Hz), 9.00 (1H, t, J=5.6Hz).

[0535] 参考例A-61. 2-アセチルアミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-67に記載の2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(50mg, 0. 15mmol)、アセトニトリル(5mL)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、氷冷下ニトロニウム テトラフルオロボレート(0. 50Mスルホラン溶液, 0. 46mL, 0. 23mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:30)により精製し、標記化合物(1. 3mg, 0. 0035mmol, 2. 3%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.31 (3H, s), 4.67 (2H, d, J=5.5Hz), 6.40 (1H, d, J=3.9Hz), 6.60 (1H, brs), 6.77 (1H, d, J=3.7Hz), 7.05 (1H, dd, J=4.9, 7.8Hz), 7.08—7.14 (3H, m), 7.32—7.36 (2H, m), 7.84 (1H, brs), 8.51 (1H, brs).

[0536] 参考例A-62. 2-アミノ-N-(5-(3-シアノフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例17に記載のC-(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(366mg, 1. 29mmol)および2-アミノピリジン-3-カルボキシリックアシッド(178mg, 1. 29mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(68.5mg, 1. 55mmol)およびトリエチルアミン(0. 36mL, 2. 58mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、2-アミノ-N-(5-(3-ブロモフェノキ

シ)－チオフェン－2－イルメチル)－ニコチナミドおよび脱プロモ体の混合物(344mg, 66%)を黄色固体として得た。

次に、窒素雰囲気下、2－アミノ－N－(5－(3－プロモフェノキシ)－チオフェン－2－イルメチル)－ニコチナミドおよび脱プロモ体の混合物(100mg, 0. 247mmol)のN, N－ジメチルホルムアミド(3. 0mL)溶液に、ジンク シアニド(58mg, 0. 495mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(285mg, 0. 247mmol)を加え、140°Cで3時間半攪拌した。反応液を室温まで戻し、反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(9mg, 10%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.69(2H, d, J=6.0Hz), 6.36(2H, brs), 6.41(1H, brs), 6.47－6.48(1H, m), 6.59－6.62(1H, m), 6.79－6.80(1H, m), 7.31－7.34(2H, m), 7.37－7.44(2H, m), 7.61－7.63(1H, m), 8.17－8.19(1H, m).

[0537] 参考例A-64. 2-アミノ-N-(5-m-トリルオキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(69mg, 0. 51mmol)および製造例30に記載のC-(5-m-トリルオキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(100mg, 0. 46mmol)から標記化合物(126mg, 0. 37mmol, 80. 8%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.26 (3H, s), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.46 (1H, d, J=3.6Hz), 6.55 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 6.74 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84－6.96 (3H, m), 7.04 (2H, s), 7.22 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.86 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.05 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 9.02 (1H, t, J=5.6Hz).

[0538] 参考例A-65. 2-アミノ-N-(5-p-トリルオキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(55mg, 0. 41mmol)および製造例32に記載のC-(5-p-トリルオキシチオフェン-2-イル)メチルアミン(80mg, 0. 37mmol)から標記化合物(72mg, 0. 212mmol, 57. 4%)を

淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.24 (3H, s), 4.44 (2H, d, J=5.6Hz), 6.40–6.44 (1H, m), 6.53–6.58 (1H, m), 6.72 (1H, d, J=3.6Hz), 6.95–7.00 (2H, m), 7.04 (2H, s), 7.12–7.18 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=7.6Hz), 8.03–8.08 (1H, m), 9.01 (1H, t, J=5.6Hz).

[0539] 参考例A-66. 2-アミノ-4-(5-(3-クロロ-ベンジル)チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(51mg, 0.37mmol)および製造例45に記載のC-(5-(3-クロロ-ベンジル)チオフェン-2-イル)-メチルアミン(80mg, 0.34mmol)から標記化合物(63mg, 0.176mmol, 51.9%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.06 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.6Hz), 6.54 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.72 (1H, d, J=3.6Hz), 6.80 (1H, d, J=3.6Hz), 7.05 (2H, brs), 7.18–7.34 (4H, m), 7.84 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.04 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.98 (1H, t, J=5.6Hz).

[0540] 参考例A-67. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(87mg, 0.63mmol)および製造例24に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)メチルアミン(143mg, 0.697mmol)から標記化合物(148mg, 0.455mmol, 73%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.49 (1H, d, J=4.0Hz), 6.55 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.76 (1H, d, J=4.0Hz), 7.00–7.17 (5H, m), 7.32–7.40 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.06 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 9.00–9.09 (1H, m).

[0541] 参考例A-68. 2-アミノ-N-(5-(3-フルオロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(60mg, 0.43mmol)

mol) および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)メチルアミン(106mg, 0.475mmol)から標記化合物(112mg, 0.326mmol, 75%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.48 (2H, d, J=5.2Hz), 6.52-6.59 (2H, m), 6.79 (1H, d, J=2.8Hz), 6.87-7.00 (3H, m), 7.06 (2H, brs), 7.34-7.45 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.06 (1H, dd, J=2.0, 4.8Hz), 9.05 (1H, t, J=5.2Hz).

[0542] 参考例A-69. 2-アミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(107mg, 0.777mmol) および製造例28に記載のC-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)メチルアミン(191mg, 0.856mmol)から標記化合物(174mg, 0.507mmol, 65%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.45 (2H, d, J=6.0Hz), 6.46 (1H, d, J=4.0Hz), 6.55 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.74 (1H, d, J=4.0Hz), 6.85-7.25 (6H, m), 7.86 (1H, d, J=7.6Hz), 8.05 (1H, d, J=4.8Hz), 8.96-9.08 (1H, m).

[0543] 参考例A-70. 2-アミノ-N-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(31mg, 0.224mmol) および製造例42に記載のC-(5-ベンジル-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(50mg, 0.245mmol)から標記化合物(67mg, 0.21mmol, 92%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.04 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.2Hz), 6.54 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 6.78 (1H, d, J=3.6Hz), 7.05 (2H, br s), 7.15-7.30 (5H, m), 7.85 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.04 (1H, d, J=2.0, 4.8Hz), 8.98 (1H, t, J=5.2Hz).

[0544] 参考例A-71. 2-アミノ-N-(5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例H-1と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(28mg, 0.205mmol) および参考例A-146に記載の方法で得られたC-(5-(3-フルオロベン

ジル)－チオフェン－2－イル)－メチルアミン(50mg, 0. 226mmol)から標記化合物(13mg, 0. 038mmol, 19%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.07 (2H, s), 4.40–4.53 (2H, m), 6.50–6.58 (1H, m), 6.71 (1H, d, J=3.2Hz), 6.79 (1H, d, J=3.2Hz), 6.94–7.09 (5H, m), 7.22–7.37 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.03–8.06 (1H, m), 8.92–9.03 (1H, m).

[0545] 参考例A-72. 2-アミノ-N-(4-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例111に記載のC-(4-フェノキシ-チオフェン-2-イル)－メチルアミン(92mg, 0. 45mmol)および2-アミノ-ニコチニックアシッド(68mg, 0. 49mmol)から標記化合物(108mg, 0. 331mmol, 74%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.70 (2H, d, J=5.7Hz), 6.35 (3H, brs), 6.48 (1H, d, J=1.7Hz), 6.60 (1H, dd, J=4.9, 7.7Hz), 6.82 (1H, d, J=1.6Hz), 7.05 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 7.11 (1H, tt, J=1.1, 7.7Hz), 7.34 (2H, t, J=8.6Hz), 7.61 (1H, dd, J=1.7, 7.7Hz), 8.18 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz).

[0546] 参考例A-73. 2-アミノ-N-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例E-24と同様の手法により、製造例121に記載の5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(1. 02g, 4. 32mmol)からC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)－メチルアミン(1. 02g, 4. 25mmol, 98%)を油状物として得た後、得られたC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)－メチルアミン(30mg, 0. 13mmol)および2-アミノ-ニコチニックアシッド(17mg, 0. 13mmol)から標記化合物(12. 1mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI): 360.3(MH<sup>+</sup>)

[0547] 参考例A-74. 2-アミノ-N-(5-(2-フルオロベンジル)-チオフェン-2-

イルメチル)ニコチナミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例126に記載のC-(5-(2-フルオロ-ベンジル)チオフェン-2-イル)-メチルアミン(30mg, 0. 14mmol)および2-アミノ-ニコチニックアシッド(21mg, 0. 15mmol)から標記化合物(16. 2mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 342.34(MH<sup>+</sup>)

[0548] 参考例A-75. 2-アミノ-N-(5-(4-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

窒素雰囲気下、2-アミノ-ニコチニックアシッド(21mg, 0. 15mmol)、製造例157に記載のC-(5-(4-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(36mg, 0. 15mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(86mg, 0. 195mmol)、トリエチルアミン(0. 065mL, 0. 45mmol)のジメチルスルホキシド(1mL)の溶液を室温下17時間攪拌した。この反応溶液を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)により精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(17. 7mg, 0. 037mmol, 24. 9%)を淡黄色固体として得た。

MS m/e (ESI) 360(MH<sup>+</sup>)

[0549] 参考例A-76. 2-アミノ(5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-75と同様の手法により、2-アミノ-ニコチニックアシッド(21mg, 0. 15mmol)および製造例159に記載のC-(5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(36mg, 0. 15mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(31. 1mg, 0. 07mmol, 43. 7%)を淡褐色油状物として得た。

MS m/e (ESI) 360(MH<sup>+</sup>)

[0550] 参考例A-77. 2-アミノ-N-(5-(2, 2-ジシクロプロピルビニル)チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-149と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド(19mg, 0. 13

8mmol) および製造例152に記載のC—(5—(2, 2—ジシクロプロピルビニル)チオフェン—2—イル)メチルアミン(30mg, 0. 138mmol)から標記化合物(25mg, 0. 0742mol, 53. 8%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H—NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.42—0.46(2H, m), 0.61—0.66(2H, m), 0.83—0.88(4H, m), 1.16—1.23(1H, m), 1.96—2.03(1H, m), 4.73(2H, d, J=5.6Hz), 6.27(1H, s), 6.34(3H, s), 6.58(1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.84(1H, d, J=3.2Hz), 6.92(1H, d, J=3.2Hz), 7.57(1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.16(1H, dd, J=1.6, 4.8Hz).

[0551] 参考例A—78. 2—アミノ—5—クロロ—N—(5—フェノキシ—チオフェン—2—イルメチル)—ニコチナミド

参考例A—171の副生成物として標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1. 7mg, 0. 0036mmol, 5. 6%)を得た。

MS m/e (ESI) 360.1 (MH<sup>+</sup>)

[0552] 参考例A—79. 2—アミノ—5—メチル—N—(5—フェノキシ—チオフェン—2—イルメチル)—ニコチナミド

参考例A—170と同様の手法により、製造例A—16に記載の2—アミノ—5—ヨード—N—(5—フェノキシ—チオフェン—2—イルメチル)—ニコチナミド(10mg, 22 μ mol)から標記化合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル—水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 340.12(MH<sup>+</sup>)

[0553] 参考例A—80. 2—アミノ—6—(1—ペンチニル)—N—(5—フェノキシ—チオフェン—2—イルメチル)—ニコチナミド

参考例A—91と同様の手法により、参考例A—101に記載の2—アミノ—6—クロロ—N—(5—フェノキシ—チオフェン—2—イルメチル)—ニコチナミド(15mg, 0. 042mmol)および1—ペンチン(3. 4mg, 0. 050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0. 70mg, 0. 00014mmol, 3. 3%)を得た。

MS m/e (ESI) 392.2 (MH<sup>+</sup>)

[0554] 参考例A—81. 2—アミノ—N—(5—フェノキシ—チオフェン—2—イルメチル)—6

-(3-[1, 2, 3]-トリアゾール-2-イル-プロピルアミノ)-ニコチナミド

参考例A-126と同様の手法を用い、参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(105mg, 0.292mmol)および3-[1, 2, 3]トリアゾール-2-イル-プロピルアミン(279mg, 2.21mmol)から標記化合物(14.96mg, 0.027mmol, 9.2%)を得た。

MS m/e(ESI) 450.38(MH<sup>+</sup>)

- [0555] 参考例A-82. 2-アミノ-6-(フルフリルアミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(180mg, 0.5mmol)をジメチルスルホキシド(2mL)およびジイソプロピルエチルアミン(1mL)の混液に溶解し、フルフリルアミン(0.63mL, 7.5mmol)を加え、封管中で13時間30分加温(油浴の温度:135°C)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(144mg, 0.34mmol, 68%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.50 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.61 (2H, dd, J=0.8, 5.6 Hz), 4.87-4.94 (1H, m), 5.74 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.04 (1H, t, J=5.2 Hz), 6.22 (1H, dd, J=0.8, 3.2 Hz), 6.31 (1H, dd, J=2.0, 3.2Hz), 6.38 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.45 (2H, brs), 6.69-6.72 (1H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 7.29-7.38 (4H, m).

- [0556] 参考例A-83. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-ニコチナミド

参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(20mg, 37 μmol)および2-ピリジン-2-イル-エチルアミン(66 μl, 0.56mmol)をジメチルスルホキシド(1mL)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5mL)の混合溶媒に溶解し、130°Cで17時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆

相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル－水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物(17.7mg)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 446.05(MH<sup>+</sup>)

- [0557] 参考例A-84. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-(テトラヒドロフラン-2-イルメタキシ)-ニコチナミド

参考例A-29と同様の手法により、製造例A-4に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド(17mg, 0.096mmol)、テトラヒドロフラン-2-イルメタノール(0.5mL)およびC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(20mg, 0.097mmol)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(16mg, 0.030mmol, 31%)を得た。

MS m/e (ESI) 426.2 (MH<sup>+</sup>)

- [0558] 参考例A-85. 2-アミノ-6-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-(2-(R)-(-)-テトラヒドロフルフリルアミノ)-ニコチナミド

参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)をジメチルスルホキシド(1mL)およびジイソプロピルエチルアミン(0.5mL)の混液に溶解し、(R)-(-)-テトラヒドロフルフリルアミン(0.086mL, 0.83mmol)を加え、封管中で22時間30分加温(油浴の温度:130°C)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(22mg, 0.052mmol, 62%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.56–1.67 (1H, m), 1.86–2.04 (3H, m), 3.23–3.31 (1H, m), 3.54–3.62 (1H, m), 3.73–3.80 (1H, m), 3.84–3.91 (1H, m), 4.02–4.09 (1H, m), 4.61 (2H, d, J= 5.6 Hz), 4.91–5.02 (1H, m), 5.71 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.98–6.04 (1H, m), 6.38 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.46 (2H, brs), 6.71 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.06–7.12 (3H, m), 7.29–7.37 (3H, m).

- [0559] 参考例A-86. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-

-チアゾール-2-イル-ニコチナミド

窒素雰囲気下、参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(101mg, 0. 281mmol)のキシレン(7mL)溶液に、2-トリプチルスタニルチアゾール(137mg, 0. 365mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(81mg, 0. 070mmol)を加え、120°Cにて12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン-酢酸エチル系)により精製した後、得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル(20:1)により洗浄し、標記化合物(22mg, 0. 054mmol, 19%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.50 (2H, d, J=6.0Hz), 6.50 (1H, d, J=3.6Hz), 6.78 (1H, d, J=3.6Hz), 7.00-7.18 (3H, m), 7.22-7.50 (5H, m), 7.85 (1H, d, J=2.8Hz), 7.97 (1H, d, J=2.8Hz), 8.05 (1H, d, J=8.4Hz), 9.12-9.22 (1H, m).

- [0560] 参考例A-87. 2-アミノ-6-(3-メチル-2-ブテニル)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-29と同様の手法により、参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0. 083mmol)およびトリプチル(3-メチル-2-ブテニル)チン(0. 084mL, 0. 25mmol)から、逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0. 71mg, 0. 0014mmol, 1. 7%)を得た。

MS m/e (ESI) 394.2 (MH<sup>+</sup>)

- [0561] 参考例A-88. 2-アミノ-6-(3-ジメチルアミノ-1-プロピニル)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-91と同様の手法により、参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(15mg, 0. 042mmol)および1-ジメチルアミノ-2-プロピン(4. 2mg, 0. 050mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1. 00mg, 0. 00019mmol, 4. 6%)を得た。

MS m/e (ESI) 407.2 (MH<sup>+</sup>)

[0562] 参考例A-89. 2-アミノ-6-(3-フルオロベンジルアミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-94と同様の手法を用い、参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.085mmol)および3-フルオロベンジルアミン(146  $\mu$ l, 1.28mmol)から標記化合物(20.6mg, 0.0365mmol, 43%)を得た。

MS m/e (ESI) 449.50( $MH^+$ )

[0563] 参考例A-90. 2-アミノ-6-(3-メキシ-1-(Z)-プロペニル)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-91に記載の2-アミノ-6-(3-メキシ-1-プロピニル)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(11mg, 0.028mmol)およびテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、キノリン(5.4mg, 0.042mmol)およびリンドラー触媒(5.0mg)を加え、水素雰囲気下、室温で15分攪拌した。反応系内を窒素置換後、セライトを用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をNHシリカゲルを用いてろ過後、逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(4.4mg, 0.0086mmol, 31%)を得た。

MS m/e (ESI) 396.5 ( $MH^+$ )

[0564] 参考例A-91. 2-アミノ-6-(3-メキシ-1-プロピニル)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(15mg, 0.042mmol)、メチル プロパルギル エーテル(3.5mg, 0.050mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.023mL, 0.13mmol)、ピリジン(0.011mL, 0.13mmol)、触媒量のヨウ化銅(I)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(9.6mg, 0.0083mmol)およびN-メチルピロリジン(1mL)の混合物を、120°Cで4時間攪拌した。放冷後、反応液に水およびジクロロメタンを加え抽出し、有機層をメンブランフィルターを用いてろ過した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(

O. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1. 5mg, 0. 00030mmol, 7. 2%)を得た。

MS m/e (ESI) 394.2 ( $\text{MH}^+$ )

[0565] 参考例A-92. 2-アミノ-6-(2-(4-アミノフェニルアミノ)-エチルアミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A+-13に記載の2-アミノ-6-(2-(4-ニトロフェニルアミノ)-エチルアミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(17mg, 28  $\mu\text{mol}$ )、鉄粉(7. 7mg, 138  $\mu\text{mol}$ )、塩化アンモニウム(4. 41mg, 83  $\mu\text{mol}$ )をエタノール(1mL)および水(250  $\mu\text{l}$ )の混合溶媒に懸濁し、90°Cで8時間攪拌した。反応懸濁液を室温まで冷却した後、セライトろ過し、ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、標記化合物(10mg, 21  $\mu\text{mol}$ , 77%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\delta (\text{ppm}) : 2.80 (3\text{H, brs}), 3.28 (2\text{H, t, J}=5.7\text{Hz}), 3.53 (2\text{H, q, J}=5.7\text{Hz}), 4.60 (2\text{H, d, J}=4.9\text{Hz}), 4.91 (1\text{H, t, J}=5.7\text{Hz}), 5.68 (1\text{H, d, J}=8.6\text{Hz}), 6.07 (1\text{H, t, J}=5.3\text{Hz}), 6.38 (1\text{H, d, J}=3.7\text{Hz}), 6.46 (2\text{H, s}), 6.52 (2\text{H, d, J}=8.8\text{Hz}), 6.60 (2\text{H, d, J}=8.8\text{Hz}), 6.71 (1\text{H, d, J}=3.7\text{Hz}), 7.08-7.12 (3\text{H, m}), 7.29-7.34 (3\text{H, m}).$

[0566] 参考例A-93. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-(2-(4-スルファモイルフェニルアミノ)-エチルアミノ)-ニコチナミド

MS m/e (ESI) 539.47 ( $\text{MH}^+$ )

[0567] 参考例A-94. 2-アミノ-6-(4-クロロベンジルアミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(35mg, 0. 10mmol)のジメチルスルホキシド(1mL)溶液に、4-クロロベンジルアミン(234  $\mu\text{l}$ , 1. 92mmol)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(1. 0mL, 5. 74mmol)を加え、140°Cにて2. 5日間攪拌した

。反応混合物にエタノールアミン(116  $\mu$ l, 1. 92mmol)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(1. 0mL, 5. 74mmol)を加え、140°Cにてさらに2. 5日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(13. 8mg, 0. 024mmol, 24%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 465.07( $MH^+$ )

[0568] 参考例A-95. 2-アミノ-6-(4-フルオロベンジルアミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-94と同様の手法を用い、参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(41mg, 0. 12mmol)および4-フルオロベンジルアミン(200  $\mu$ l, 1. 75mmol)から標記化合物(10. 6mg, 0. 0188 mmol, 16%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 449.56( $MH^+$ )

[0569] 参考例A-96. 2-アミノ-6-(4-メトキシベンジルアミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-126と同様の手法を用い、参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(32mg, 0. 091mmol)および4-メトキシベンジルアミン(238  $\mu$ l, 1. 82mmol)から標記化合物(19. 4mg, 0. 034mmol, 37%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 461.21( $MH^+$ )

[0570] 参考例A-97. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-(4-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-ニコチナミド

参考例A-126と同様の手法を用い、参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(54mg, 0. 15mmol)および4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(330  $\mu$ l, 2. 45mmol)から標記化合物(15. 0mg, 0. 024mmol, 16%)を得た。

MS m/e(ESI) 499.10(MH<sup>+</sup>)

[0571] 参考例A-98. 6-アセチル-2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A+-14に記載の2-アミノ-6-(1-エトキシビニル)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(2.0mg, 0.0051mmol)およびアセトン(2mL)の混合物に、水(1mL)および濃硫酸(0.2mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルを加え抽出した。飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、標記化合物(1.0mg, 0.0027mmol, 53%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.62 (3H, s), 4.66 (2H, d, J=5.7Hz), 6.39–6.40 (4H, m), 6.75 (1H, d, J=3.9Hz), 7.08–7.13 (3H, m), 7.29–7.35 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=7.9Hz).

[0572] 参考例A-99. (6-アミノ-5-((5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-アセティックアシッド

窒素雰囲気下、参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(195mg, 0.542mmol)にグリシン(610mg, 8.13mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデク-7-エン(405μl, 2.71mmol)を加え、190°Cにて4時間攪拌した。反応混合物にジメチルスルホキシド(5mL)を加え、ポリテトラフルオロエチレン製メンブレンフィルター(Whatman Inc.)で濾過し、ろ液を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(55.36mg, 0.108mmol, 20%)を得た。

MS m/e(ESI) 399.30(MH<sup>+</sup>)

[0573] 参考例A-100. 2-アミノ-6-(1-(Z)-ヒドロキシイミノエチル)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-98に記載の6-アセチル-2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(9.0mg, 0.024mmol)、エタノール(1mL)お

および水(0. 5mL)の混合物に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(2. 6mg, 0. 037mmol)および酢酸ナトリウム(3. 0mg, 0. 037mmol)を加え、加熱還流下、6時間攪拌した。反応液を放冷後、水および酢酸エチルを加え抽出した。減圧下溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:50)により精製し、標記化合物(8. 3mg, 0. 022mmol, 90%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.28 (3H, s), 4.65 (2H, d, J=5.7Hz), 6.36 (1H, brs), 6.39 (1H, d, J=3.9Hz), 6.49 (2H, brs), 6.74 (1H, d, J=3.8Hz), 7.06–7.13 (4H, m), 7.31–7.34 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=8.1Hz).

[0574] 参考例A-101. 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-1に記載の2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド(400mg, 2.31mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、トリエチルアミン(0. 78mL, 5. 6mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1. 23g, 2. 8mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(572mg, 2. 8mmol)を加え、室温で13時間30分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(380mg, 1. 05mmol, 46%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.47 (2H, d, J=6.0Hz), 6.50 (1H, d, J=4.0Hz), 6.64 (1H, d, J=8.0Hz), 6.78 (1H, d, J=4.0Hz), 7.07–7.17 (3H, m), 7.36–7.41 (2H, m), 7.53 (2H, brs), 7.93 (1H, d, J=8.0Hz), 9.11 (1H, t, J=6.0Hz).

[0575] 参考例A-102. 2-アミノ-6-シクロプロピル-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-168に記載の2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-ビニル-ニコチナミド(6. 0mg, 0. 017mmol)およびトルエン(0. 5mL)の混合物に氷冷下、ジヨードメタン(0. 0055mL, 0. 068mmol)およびジエチルジンク(1. 1Mトルエン溶液, 0. 046mL, 0. 051mmol)を加え、室温で30分攪拌

した。反応液に水、酢酸エチルおよび29%アンモニア水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル－水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.40mg, 0.00083mmol, 4.9%)を得た。  
MS m/e (ESI) 366.1 ( $\text{MH}^+$ )

[0576] 参考例A-103. 2-アミノ-6-シクロプロピルアミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)をジメチルスルホキシド(1mL)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5mL)の混液に溶解し、シクロプロピルアミン(0.058mL, 0.84mmol)を加え、封管中で15時間30分加温(油浴の温度:130°C)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(1.5mg, 0.039mmol, 47.5%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm) : 0.52–0.57 (2H, m), 0.74–0.80 (2H, m), 2.47–2.54 (1H, m), 4.62 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 5.09 (1H, brs), 6.06 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.08–6.14 (1H, m), 6.34–6.42 (3H, m), 6.72 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.06–7.13 (3H, m), 7.29–7.35 (2H, m), 7.45 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

[0577] 参考例A-104. 2-アミノ-6-(シクロプロピルメチル-アミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

MS m/e (ESI) 395.22 ( $\text{MH}^+$ )

[0578] 参考例A-105. 2-アミノ-6-(2-エトキシ-エチルアミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(100mg, 0.28mmol)をジメチルスルホキシド(2mL)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(1mL)の混液に溶解し、2-エトキシエチルアミン(0.051mL, 0.49mmol)を加え、封管中で32時間40分加温(油浴

の温度:130°C)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(37mg, 0. 09mmol, 32%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.11 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.35–3.47 (6H, m), 4.41 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.48 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.67–6.77 (2H, m), 7.05 (2H, brs), 7.05–7.16 (3H, m), 7.35–7.41 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.39 (1H, t, J=6.0Hz).

[0579] 参考例A-106. 2-アミノ-6-エチルアミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(200mg, 0. 56mmol)をジメチルスルホキシド(1mL)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0. 5mL)の混液に溶解し、エチルアミン(2Mテトラヒドロフラン溶液)(2mL, 4mmol)を加え、封管中で17時間加温(油浴の温度として135°C)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(117mg, 0. 32mmol, 57%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.24–3.32 (2H, m), 4.56–4.63 (3H, m), 5.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.06–6.11 (1H, m), 6.37 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.42 (2H, brs), 6.71 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.06–7.12 (3H, m), 7.29–7.34 (2H, m), 7.37 (1H, J=8.8 Hz).

[0580] 参考例A-107. (±)-2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-(R)-3-ヒドロキシ-ブチリックアシド

参考例A-99と同様の手法により、参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0. 083mmol)および(L)-スレオニン(99mg, 0. 83mmol)から標記化合物のトリフルオ

ロ酢酸塩(12mg, 0.022mmol, 26%)を得た。

MS m/e (ESI) 443.1 ( $\text{MH}^+$ )

- [0581] 参考例A-108. (±)-2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-3-フェニル-プロピオニックアシッド

参考例A-99と同様の手法により、参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)および(±)-フェニルアラニン(140mg, 0.83mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(11mg, 0.019mmol, 23%)を得た。

MS m/e (ESI) 489.1 ( $\text{MH}^+$ )

- [0582] 参考例A-109. (±)-2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-4-メチル-ペンタノイックアシッド

参考例A-99と同様の手法により、参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)および(D)-ロイシン(110mg, 0.83mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(6.8mg, 0.012mmol, 14%)を得た。

MS m/e (ESI) 455.2 ( $\text{MH}^+$ )

- [0583] 参考例A-110. (±)-2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-プロピオニックアシッド

参考例A-99と同様の手法により、参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.083mmol)および(±)-O-メチルセリン(99mg, 0.83mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(5.5mg, 0.0099mmol, 12%)を得た。

MS m/e (ESI) 443.1 ( $\text{MH}^+$ )

- [0584] 参考例A-111. (±)-2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-ペンタンジオイックアシッド

参考例A-99と同様の手法により、参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0. 083mmol)および(±)-グルタミン酸(122mg, 0. 83mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1. 7mg, 0. 0029mmol, 3. 5%)を得た。

MS m/e (ESI) 471.4 ( $\text{MH}^+$ )

[0585] 参考例A-112. 2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

エチレングリコール(0. 7mL)に水素化ナトリウム(3. 1mg, 0. 078mmol, 60% in oil)、触媒量のヨウ化銅(I)、参考例A-102に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(4. 0mg, 0. 011mmol)を順次加え、65°Cで2時間攪拌した。90°Cでさらに攪拌後、室温まで放冷した。反応液に水、ジクロロメタンおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0. 26mg, 0. 00052mmol, 4. 7%)を得た。

MS m/e (ESI) 386.2 ( $\text{MH}^+$ )

[0586] 参考例A-113. 2-アミノ-6-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(170mg, 0. 47mmol)をジメチルスルホキシド(2mL)およびジイソプロピルエチルアミン(1mL)の混液に溶解し、エタノールアミン(0. 428mL, 7. 1mmol)を加え、封管中で15時間20分加温(油浴の温度:135°C)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(138mg, 0. 36mmol, 76%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 3.24–3.31 (2H, m), 3.44–3.51 (2H, m), 4.39 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.68 (1H, t, J=5.2 Hz), 5.70 (1H, d, J= 8.4 Hz), 6.46 (1H,

d, J=4.0 Hz), 6.66 (1H, brs), 6.70 (1H, d, J=4.0Hz), 7.02 (2H, brs), 7.04–7.14 (3H, m), 7.34–7.39 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.37 (1H, t, J=5.6 Hz).

[0587] 参考例A-114. 2-アミノ-6-ヒドロキシメチル-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-15に記載の2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-トリブチルスタニル-ニコチナミド(98mg, 0.16mmol)およびテトラヒドロフラン(1.5mL)の混合物に、-78°Cでn-ブチルリチウム(2.4Mヘキサン溶液, 0.32mL, 0.80mmol)を滴下し、同温で1時間40分攪拌した。同温でN,Nジメチルホルムアミド(0.037mL, 0.48mmol)を加え、35分攪拌後、同温でシアノ化ホウ素ナトリウム(50mg, 0.80mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を滴下し、-3°Cで1時間攪拌した。反応液を-78°Cとし、酢酸(0.091mL, 1.6mmol)を加え、徐々に0°Cに昇温した。反応液に、水、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:50)により精製し、標記化合物(19mg, 0.053mmol, 33%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm) : 4.58 (2H, s), 4.64 (2H, d, J=5.5Hz) , 6.38 (1H, d, J=3.7Hz) , 6.43 (1H, brs) , 6.48–6.50 (3H, m), 6.74 (1H, d, J=3.7Hz) , 7.08 –7.13 (3H, m), 7.30–7.34 (2H, m) , 7.59 (1H, d, J=7.9Hz).

[0588] 参考例A-115. 2-アミノ-6-イソプロポキシ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-29と同様の手法により、製造例A-4に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド(17mg, 0.096mmol)、イソプロパノール(0.5mL)およびC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(20mg, 0.097mmol)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(4.3mg, 0.0086mmol, 9.0%)を得た。

MS m/e (ESI) 384.2 ( $\text{MH}^+$ )

[0589] 参考例A-116. 2-アミノ-6-メトキシ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-10に記載の2,5-ジアミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-

イルメチル)ニコチナミド(27mg, 59  $\mu$  mol)、亜硝酸ナトリウム(4.1mg, 59  $\mu$  mol)および硫酸(数滴)をメタノール(5mL)に溶解し、加熱還流下30分攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製した後、さらにNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(0.7mg)を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 356.32(MH $^{+}$ ).

$^1$ H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 3.87 (3H, s), 4.63 (2H, d, J=5.7Hz), 6.01 (1H, d, J=8.6Hz), 6.11 (1H, brs), 6.39 (1H, d, J=3.8Hz), 6.51 (1H, brs), 6.73 (1H, d, J=3.3Hz), 7.08–7.12 (3H, m), 7.22–7.26 (1H, m), 7.32 (2H, t, J=8.6Hz), 7.50 (1H, t, J=8.8Hz).

- [0590] 参考例A-117. 2-アミノ-N-(5-ベンゾフラン-5-イルメチル-チオフェン-2-イルメチル)-6-メトキシメチルニコチナミド

MS m/e (ESI) 407.85 (MH $^{+}$ )

- [0591] 参考例A-118. 2-アミノ-N-(5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-チオフェン-2-イルメチル)6-メトキシメチルニコチナミド

$^1$ H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.33 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0Hz), 5.96 (2H, d, J=1.2Hz), 6.59 (1H, d, J=8.0Hz), 6.68–6.74 (2H, m), 6.77–6.84 (3H, m), 7.12 (2H, brs), 7.90 (1H, d, J=8.0Hz), 8.97 (1H, t, J=6.0Hz).

- [0592] 参考例A-119. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)ニコチナミド

$^1$ H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.46(3H, s), 4.41(2H, s), 4.64–4.66(2H, m), 6.32(1H, br s), 6.39(1H, d, J=3.8Hz), 6.47(2H, br s), 6.71(1H, d, J=7.9Hz), 6.74(1H, d, J=3.8Hz), 7.08–7.13(3H, m), 7.31–7.35(2H, m), 7.62 (1H, d, J=7.9Hz).

- [0593] 参考例A-120. 2-アミノ-N-(4-ベンジルアミノ-ベンジル)-6-メトキシメチルニコチナミド

MS m/e (ESI) 377 (MH $^{+}$ )

[0594] 参考例A-121. 2-アミノ-N-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-6-メキシメチル-ニコチニアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.44 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.66 (2H, d, J=5.2 Hz), 6.25–6.34 (1H, m), 6.38 (2H, br s), 6.65 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.82 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.20–7.27 (3H, m), 7.27–7.34 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=8.0 Hz).

[0595] 参考例A-122. 2-アミノ-N-(5-(3-クロロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-6-メキシメチル-ニコチニアミド

MS m/e (ESI) 404 (MH<sup>+</sup>)

[0596] 参考例A-123. 2-アミノ-N-(5-(3-フルオロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-6-メキシメチル-ニコチニアミド

MS m/e (ESI) 388 (MH<sup>+</sup>)

[0597] 参考例A-124. 2-アミノ-6-(3-メキシ-プロピル)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-90に記載の2-アミノ-6-(3-メキシ-1-(Z)-プロペニル)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(3.0mg, 0.0059 mmol)およびテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、トリエチルアミン(3.6mg, 0.036mmol)および10%パラジウム-カーボン(50%含水, 5mg)を加え、水素雰囲気下、室温で15分攪拌した。反応系内を窒素置換後、セライトを用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.48mg, 0.00094mmol, 16%)を得た。

MS m/e (ESI) 398.3 (MH<sup>+</sup>)

[0598] 参考例A-125. 2-アミノ-6-メチルアミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(200mg, 0.56mmol)をジメチルスルホキシド(1mL)およびジイソプロピルエチルアミン(0.5mL)の混液に溶解し、メチルアミン(2

Mテトラヒドロフラン溶液) (2mL, 4mmol)を加え、封管中で14時間加温(油浴の温度:135°C)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(14.4mg, 0. 41mmol, 73%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.89 (3H, d, J=5.2 Hz), 4.61 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.64–4.71 (1H, m), 5.69 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.03–6.09 (1H, m), 6.38 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.44 (2H, brs), 6.71 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.06–7.12 (3H, m), 7.29–7.35 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=8.4 Hz).

[0599] 参考例A-126. 2-アミノ-6-ベンジルアミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(110mg, 0. 31mmol)のジメチルスルホキシド(1mL)溶液に、ベンジルアミン(1. 8mL, 16. 5mmol)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0. 5mL, 2. 94mmol)を加え、135°Cにて17時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(23. 4mg, 0. 0429mmol, 14%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 431.27(MH<sup>+</sup>)

[0600] 参考例A-127. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-プロポキシ-ニコチナミド

参考例A-29と同様の手法により、製造例A-4に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド(17mg, 0. 096mmol)、プロパンール(0. 5mL)およびC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(20mg, 0. 097mmol)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(5. 3mg, 0. 011mmol, 11%)を得た。

MS m/e (ESI) 384.1 (MH<sup>+</sup>)

[0601] 参考例A-128. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-プロピルアミノ-ニコチナミド

参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(200mg, 0. 56mmol)をジメチルスルホキシド(2mL)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(1mL)の混液に溶解し、プロピルアミン(0. 685mL, 8. 3mmol)を加え、封管中で13時間加温(油浴の温度:135°C)した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(89mg, 0. 23mmol, 42%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm) : 0.96 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.54–1.64 (2H, m), 3.16–3.22 (2H, m), 4.59 (2H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.69 (1H, t,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 5.67 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.16 (1H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 6.36 (1H, d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ), 6.42 (2H, brs), 6.69 (1H, d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ), 7.06–7.12 (3H, m), 7.29–7.35 (2H, m), 7.37 (1H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

[0602] 参考例A-129. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-((ピラジン-2-イルメチル)-アミノ)-ニコチナミド

MS m/e (ESI) 433.15( $\text{MH}^+$ )

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d6) δ (ppm): 4.33(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.68(2H, s), 5.99(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.48(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.73(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.06–7.15(3H, m), 7.34–7.39(2H, m), 7.82–7.94 (1H, m), 8.55 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.60 (1H, dd,  $J=2.4, 1.2\text{Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 8.69–8.79(1H, m).

[0603] 参考例A-130. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-((ピリジン-2-イルメチル)-アミノ)-ニコチナミド

MS m/e (ESI) 432.17 ( $\text{MH}^+$ )

[0604] 参考例A-131. 3-(3-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-プロピオニックアシッド

製造例A-7に記載の2-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(51mg, 0. 15mmol)のジメチルスルホキシド(2mL)溶液に

、tert-ブチル 3-アミノプロパノエート 塩酸塩(32mg, 0.178mmol)およびトリエチルアミン(27 $\mu$ l, 0.192mmol)を加え、120°Cにて2.5時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム(49mg, 0.36mmol)を加え、120°Cにて20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。得られた残渣のジクロロメタン(1mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(500 $\mu$ l, 6.49mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(3.44mg, 0.0067mmol, 4.5%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 398.52(MH<sup>+</sup>)

[0605] 参考例A-132. 2-クロロ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)-6-メチルニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、2-クロロ-6-メチルニコチニックアシッド(230mg, 1.35mmol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(300mg, 1.35mmol)から標記化合物(330mg, 0.877mmol, 65.0%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 2.47 (3H, s), 4.52 (2H, d, J=5.6Hz), 6.60-6.63 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=4.0Hz), 6.92-7.04 (3H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.40-7.47 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=7.2Hz), 9.15 (1H, t, J=5.6Hz).

[0606] 参考例A-133. 2-(シクロプロピルメチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-7に記載の2-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(64mg, 0.186mmol)のジメチルスルホキシド(1mL)溶液に、(アミノメチル)シクロプロパン(48 $\mu$ l, 0.56mmol)を加え、120°Cにて14時間攪拌した。反応混合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(15.6mg, 0.0316mmol, 17%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 380.43(MH<sup>+</sup>)

[0607] 参考例A-134. 2-(2-メトキシエチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-7に記載の2-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(16mg, 0.046mmol)の1-メチル-2-ピロリドン(2mL)溶液に、2-メトキシエチルアミン(6 $\mu$ l, 0.07mmol)、水素化ナトリウム(4mg, 0.092mmol, 60% in oil)を加え、110°Cにて8時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(0.67mg, 0.0013mmol, 2.8%)を得た。

MS m/e(ESI) 384.16(MH<sup>+</sup>)

[0608] 参考例A-135. 2-メチル-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同じ手法により、2-メチルニコチニックアシッド(40mg, 0.29mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン(60mg, 0.29mmol)から標記化合物(40mg, 0.123mmol, 42.4%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.47 (3H, s), 4.49 (2H, d, J=5.6Hz), 6.50-6.63 (1H, m), 6.77-6.80 (1H, m), 7.06-7.16 (3H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 8.48 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 9.05 (1H, t, J=5.6Hz).

[0609] 参考例A-136. 2-メチルアミノ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例A-6に記載の2-(エトキシメチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(148mg, 0.385mmol)のジメチルスルホキシド(3mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(44mg, 1.15mmol)を加え、100°Cで30分、次いで110°Cで20分攪拌した。さらに水素化ホウ素ナトリウム(35mg, 0.925mmol)を加え、110°Cで20分攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽

出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(86mg, 0. 26mmol, 67%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.87 (3H, d, J=4.8Hz), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.48 (1H, d, J=3.6Hz), 6.53 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 7.00-7.18(3H, m), 7.30-7.41 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.10-8.25 (2H, m), 9.07 (1H, t, J=5.6Hz).

[0610] 参考例A-137. 6-アミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、6-アミノニコチニックアシッド(37mg, 0. 27mmol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(60mg, 0. 27mmol)から標記化合物(20mg, 0. 058mmol, 21.6%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.56 (2H, d, 6.0Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.48 (2H, brs), 6.56 (1H, d, J=3.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.39 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0), 7.79 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.43 (1H, d, J=2.0Hz), 8.77 (1H, t, J=6.0Hz).

[0611] 参考例A-138. 6-アミノ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例24に記載のC-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)メチルアミン(170mg, 0. 83mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(130mg, 0. 91mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(400mg, 0. 91mmol)およびトリエチルアミン(0. 3mL, 2. 2mmol)を加え、60°Cで35分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄し、有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=50:1)にて精製し、標記化合物(130mg, 0. 40mmol, 48.2%)を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.45 (2H, d, J=5.2Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.43–6.54 (3H, m), 6.70–6.77 (1H, m), 7.20–7.16 (3H, m), 7.31–7.41 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, s), 8.76 (1H, d, J=5.2Hz).

[0612] 参考例A-139. 6-アミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例28に記載のC-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(500mg, 2.24mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(340mg, 2.46mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.1g, 2.46mmol)およびトリエチルアミン(0.6mL, 4.48mmol)を加え、60°Cで30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で3回洗浄した。有機層をNHシリカゲルおよびシリカゲル(1:1)で敷いたグラスフィルターに通し、酢酸エチルおよびメタノール(20:1)の混合溶媒で溶出させた。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルとヘキサンを加え生成してきた固体を濾取し、標記化合物(560mg, 1.63mmol, 72.8%)を微黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.44 (2H, d, J=5.2Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.44–6.50 (3H, m), 6.72 (1H, d, J=2.4Hz), 7.09–7.16 (2H, m), 7.16–7.24 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=8.8Hz), 8.42 (1H, s), 8.74 (1H, t, J=5.2Hz).

[0613] 参考例A-140. 6-アミノ-N-(5-(4-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例E-66と同様の手法により得られた、C-(5-(4-クロロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(70mg, 0.29mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(40mg, 0.29mmol)から標記化合物(32mg, 0.089mmol, 30.7%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.45 (2H, d, J=5.2Hz), 6.39 (1H, d, J=8.4Hz), 6.48 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=3.6Hz), 6.74 (1H, d, J=3.6Hz), 7.04–7.14 (2H, m), 7.36–7.46 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=8.4Hz), 8.43 (1H, s), 8.76 (1H, t, J=5.2Hz).

[0614] 参考例A-141. 6-アミノ-N-(5-m-トリルオキシ-チオフェン-2-イルメチ

ル)ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例30に記載のC-(5-m-トリルオキシチオフェン-2-イル)メチルアミン(300mg, 1.36mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(210mg, 1.52mmol)から標記化合物(243mg, 0.717mmol, 52.7%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.26 (3H, s), 4.44 (2H, d, J=5.6Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.42-6.52 (3H, m), 6.70-6.74 (1H, m), 6.84-6.95 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.43 (1H, d, J=2.4Hz), 8.74 (1H, t, J=5.6Hz).

[0615] 参考例A-142.6-アミノ-N-(5-p-トリルオキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、6-アミノニコチニックアシッド(210mg, 1.50mmol)および製造例32に記載のC-(5-p-トリルオキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(300mg, 1.37mmol)から標記化合物(265mg, 0.78mmol, 52.1%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.24 (3H, s), 4.43 (2H, d, J=5.6Hz), 6.38 (1H, d, J=8.8Hz), 6.41 (1H, d, J=3.6Hz), 6.47 (2H, s), 6.70 (1H, d, J=3.6Hz), 6.94-7.00 (2H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.42 (1H, d, J=2.4Hz), 8.73 (1H, t, J=5.6Hz).

[0616] 参考例A-143.6-アミノ-N-(5-(4-フルオロ-ベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例38に記載のC-(5-(4-フルオロ-ベンジル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(35mg, 0.16mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(24mg, 0.17mmol)から標記化合物(46mg, 0.13mmol, 81.2%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.03 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.38 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 7.04-7.14 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.41 (1H, d, J=2.4Hz).

4Hz), 8.69 (1H, t, J=5.6Hz).

[0617] 参考例A-144. 6-アミノ-N-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同じ手法により、6-アミノニコチニックアシッド(37mg, 0. 27mmol)および製造例42に記載のC-(5-ベンジル-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(54mg, 0. 27mmol)から標記化合物(27mg, 0. 082mmol, 31. 0 %)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.03 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.2Hz), 6.37 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=3.2Hz), 6.75 (1H, d, J=3.2Hz), 7.15 - 7.30 (5H, m), 7.76 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.41 (1H, d, J=2.0Hz), 8.68 (1H, t, J=5.2Hz).

[0618] 参考例A-145. 6-アミノ-N-(5-(3-クロロ-ベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例45に記載のC-(5-(3-クロロ-ベンジル-2-イル)メチルアミン(50mg, 0. 21mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(32mg, 0. 23mmol)から標記化合物(42mg, 0. 12mmol, 56. 0 %)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.05 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.38 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (2H, s), 6.71 (1H, d, J=3.2Hz), 6.76 (1H, d, J=3.2Hz), 7.16 - 7.34 (4H, m), 7.77 (1H, d, J=8.8Hz), 8.41 (1H, s), 8.70 (1H, t, J=5.6Hz).

[0619] 参考例A-146. 6-アミノ-N-(5-(3-フルオロ-ベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例53に記載の5-(3-フルオロ-ベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド(485mg, 2. 2mmol)の7Nアンモニア/メタノール(30mL)溶液にラネーニックル(1g)を加え、水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応液をセライトろ過して触媒を除いた後、有機層を減圧濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンついでヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、C-(5-(3-フルオロ-ベンジル-2-イル)-メチルアミン(290mg, 1. 3mmol, 59. 6 %)を褐色油状

物として得た。得られたC-(5-(3-フルオロベンジル-2-イル)-メチルアミン(50mg, 0. 226mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(34mg, 0. 248mmol)を用いて参考例Q-6と同じ手法により、標記化合物(44mg, 0. 129mmol, 57. 1%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.06 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.38 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (2H, s), 6.70 (1H, d, J=2.0Hz), 6.77 (1H, d, J=2.0Hz), 6.96-7.10 (3H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.41 (1H, d, J=2.0Hz), 8.70 (1H, t, J=5.6Hz).

[0620] 参考例A-147. 6-アミノ-N-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例E-24と同様の手法により、参考例A-73に記載のC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(30mg, 0. 13mmol)および6-アミノニコチニックアシッド(17mg, 0. 13mmol)から標記化合物(8. 21mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 360.3(MH<sup>+</sup>)

[0621] 参考例A-148. 6-アミノ-N-(5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-75と同様の手法により、6-アミノニコチニックアシッド(21mg, 0. 15mmol)および製造例161に記載のC-(5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(33. 5mg, 0. 15mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(26. 6mg)を淡黄色油状物として得た後、薄層NHシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて再精製し、標記化合物(7. 8mg, 0. 023mmol, 15. 1%)を淡黄色固体として得た。

MS m/e (ESI) 344(MH<sup>+</sup>)

[0622] 参考例A-149. 6-アミノ-N-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イルメチル)ニコチナミド

6-アミノニコチニックアシッド(35mg, 0. 251mmol)、製造例151に記載のC-(

5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イルメチルアミン(45mg, 0. 251 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(133mg, 0. 301mmol)およびトリエチルアミン(0. 042mL, 0 . 301mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、室温にて3時間攪拌した。反応液に水(10mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製し、標記化合物(50mg, 0. 167mmol, 66. 6%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.44–0.52(2H, m), 0.76–0.84(2H, m), 1.45 –1.55(1H, m), 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 4.76(2H, s), 5.53(1H, dd, J=8.8, 15.6Hz), 6.2 1(1H, d, J=5.6Hz), 6.49(1H, d, J=8.8Hz), 6.52(1H, d, J=15.6Hz), 6.66(1H, d, J=3.6 Hz), 6.83(1H, d, J=3.6Hz), 7.88(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.48(1H, d, J=2.4Hz).

[0623] 参考例A-150. 6-アミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.44 (2H, d, J=5.2Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.43–6.52 (3H, m), 6.72 (1H, d, J=2.4Hz), 7.09–7.16 (2H, m), 7.16–7.24 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.42 (1H, s), 8.74 (1H, t, J=5.2Hz).

[0624] 参考例A-151. 6-アミノ-N-(5-(3-シアノフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.68(2H, d, J=5.6Hz), 4.78(2H, s), 6.27(1H, brs), 6.38–6.40(1H, m), 6.49–6.52(1H, m), 6.74–6.75(1H, m), 7.08–7.10(2H, m), 7.30 –7.33(2H, m), 7.88–7.91(1H, m), 8.48–8.49(1H, m).

[0625] 参考例A-152. N-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-6-(カルバモイルメチル-アミノ)-ニコチナミド

製造例A+-4に記載の(5-((5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバモイルメチルカルバミックアシッド ter t-ブチルエステル(23mg, 0. 047mmol)に5N塩酸(1. 5mL)およびエタノール(10mL)を加えて、80°Cで10分攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸

エチルを加え分配し、有機層を2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(12mg, 0. 031mmol, 67. 1%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.00–4.07 (4H, m), 4.46 (2H, d, J=5.6 Hz), 6.55 (1H, d, J=8.8Hz), 6.66–6.69 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 7.15–7.30 (5H, m), 7.46 (1H, t, J=6.0Hz), 7.80 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.44 (1H, d, J=2.4Hz), 8.74 (1H, t, J=5.6Hz).

[0626] 参考例A-153. 6-(エトキシメチル-アミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-138に記載の6-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(600mg, 1. 8mmol)のエタノール(40mL)溶液に、5, 5-ジメチルイミダゾリン-2, 4-ジオン(260mg, 2. 0mmol)および37%ホルムアルデヒド水溶液(3mL)を加え、加熱還流下、30分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2回水洗した。有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(457mg, 1. 19mmol, 66. 1%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 3.42 (2H, q, J=7.2Hz), 4.47 (2H, d, J=5.6Hz), 4.73 (2H, d, J=6.8Hz), 6.44–6.50 (1H, m), 6.55 (1H, d, J=8.8Hz), 6.74 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03–7.15 (3H, m), 7.30–7.40 (2H, m), 7.83–7.92 (2H, m), 8.53 (1H, d, J=2.0Hz), 8.85 (1H, t, J=5.6Hz).

[0627] 参考例A-154. 6-(エトキシメチル-アミノ)-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-153と同様の手法により、参考例A-139に記載の(6-アミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(200mg, 0. 58mmol)から標記化合物(120mg, 0. 30mmol, 51. 7%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.03–1.10 (3H, m), 3.40–3.46 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 4.73(2H, d, J=6.8Hz), 6.44–6.49 (1H, m), 6.55 (1H, d, J=8.8Hz), 6.73 (1H, d, J=2.8Hz), 7.08–7.16 (2H, m), 7.16–7.24 (2H, m), 7.83–7.90

(2H, m), 8.52 (1H, s), 8.84 (1H, t, J=5.6Hz).

[0628] 参考例A-155. 6-(エトキシメチル-アミノ)-N-(5-m-トリルオキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-153と同様の手法により、参考例A-141に記載の6-アミノ-N-(5-m-トリルオキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(220mg, 0. 65mmol)から標記化合物(84mg, 2. 05mmol, 31. 5%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.03-1.10 (3H, m), 2.25 (3H, s), 3.40-3.46 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 4.73 (2H, d, J=6.8Hz), 6.44-6.47 (1H, m), 6.54 (1H, d, J=8.8Hz), 6.73 (1H, d, J=4.0Hz), 6.83-6.96 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.84-7.91 (2H, m), 8.52 (1H, d, J=2.4Hz), 8.84 (1H, t, J=5.6Hz).

[0629] 参考例A-156. N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-6-(2-メキシ-エチルアミノ)-ニコチナミド

製造例A+-2に記載の(5-((5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル(100mg, 0. 227mmol)およびメキシエチルブロミド(38mg, 0. 272mmol, 60% in oil)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に5N塩酸を加え、80°Cで5分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)で精製して、標記化合物(39mg, 0. 097mmol, 42. 8%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.24 (3H, s), 3.41-3.46 (4H, m), 4.47 (2H, d, J=5.6Hz), 6.48 (1H, d, J=9.2Hz), 6.54-6.58 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=2.8Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.12 (1H, s), 7.36-7.44 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=9.2Hz), 8.48 (1H, s), 8.77 (1H, t, J=5.6Hz).

[0630] 参考例A-157. 6-メキシメチル-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同じ手法により、6-メキシメチルニコチニックアシッド(60mg, 0.

36mmol) および製造例26に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)メチルアミン(64mg, 0.36mmol)から標記化合物(56mg, 0.158mmol, 43.9%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.38 (3H, s), 4.53-4.57 (4H, m), 6.52 (1H, d, J=3.6Hz), 6.81 (1H, d, J=3.6Hz), 7.07-7.17 (3H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=8.0Hz), 8.22 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.95 (1H, d, J=2.0Hz), 9.31 (1H, t, J=5.6Hz).

[0631] 参考例A-158. N-(5-(3-クロロ-ベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-6-(メキシメチル-アミノ)-ニコチナミド

参考例A-145に記載の6-アミノ-N-(5-(3-クロロ-ベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(110mg, 0.3mmol)のメタノール(10mL)溶液に5,5-ジメチルイミダゾリン-2,4-ジオン(43mg, 0.33mmol)および37%ホルムアルデヒド水溶液(0.5mL)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(65mg, 0.16mmol, 54%)を微黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.16 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0Hz), 4.68 (2H, d, J=6.8Hz), 6.54 (1H, d, J=8.4Hz), 6.69-6.73 (1H, m), 6.76-6.80 (1H, m), 7.17-7.34 (4H, m), 7.84-7.92 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.81 (1H, t, J=6.0Hz).

[0632] 参考例A-159. N-(5-ベンジルチオフェン-2-イルメチル)-6-(メキシメチル-アミノ)-ニコチナミド

参考例A-144に記載の6-アミノ-N-(5-ベンジルチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(210mg, 0.65mmol)および5,5-ジメチルイミダゾリン-2,4-ジオン(92mg, 0.71mmol)のメタノール(15mL)の溶液に、加熱還流下、37%ホルムアルデヒド水溶液(2.5mL)を3回に分けて加えながら、1時間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化

合物(210mg, 0. 57mmol, 87. 6%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.14–3.18 (3H, m), 4.03 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=4.8Hz), 4.68 (2H, d, J=7.2Hz), 6.54 (1H, d, J=8.8Hz), 6.68 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.14–7.30 (5H, m), 7.84–7.92 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.79 (1H, t, J=4.8Hz).

.

[0633] 参考例A-160. N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)-6-メチルニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、6-メチルニコチニックアシッド(49mg, 0. 36mmol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(100mg, 0. 36mmol)から標記化合物(53mg, 0. 154mmol, 43. 0%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.51 (3H, s), 4.55 (2H, d, J=6.4Hz), 6.58–6.61 (1H, m), 6.82–6.85 (1H, m), 6.92–7.03 (3H, m), 7.34–7.46 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.90 (1H, d, J=2.0Hz), 9.25 (1H, t, J=5.6Hz).

[0634] 参考例A-161. 6-メチル-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例Q-6と同じ手法により、6-メチルニコチニックアシッド(40mg, 0. 29mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(49mg, 0. 24mmol)とから標記化合物(31mg, 0. 095mmol, 32. 9 %)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.49 (3H, s), 4.51 (2H, d, J=5.6Hz), 6.49 (1H, d, J=4.0Hz), 6.78 (1H, d, J=4.0Hz), 7.05–7.15 (3H, m), 7.32–7.40 (3H, m), 8.07 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.87 (1H, d, J=2.0Hz), 9.21 (1H, t, J=5.6Hz).

[0635] 参考例A-162. N-(5-(3-クロロ-ベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-6-メチルニコチナミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例45に記載のC-(5-(3-クロロ-ベンジル)-2-イル)-メチルアミン(80mg, 0. 34mmol)および6-メチルニコチニックアシッド(46mg, 0. 34mmol)から標記化合物(32mg, 0. 089mmol, 26. 4%)を

白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.50 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.54 (2H, d, 5.6Hz), 6.75 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, d, J=3.6Hz), 7.20–7.36 (5H, m), 8.08 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.88 (1H, d, J=2.0Hz), 9.18 (1H, t, J=5.6Hz).

[0636] 参考例A-163. 6-メチルアミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-153に記載の6-(エトキシメチル-アミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(427mg, 0. 92mmol)のジメチルスルホキシド(5mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(100mg, 2. 7mmol)を加え、100°Cで15分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を3回水洗した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製した。溶媒を減圧留去し、残渣にヘキサン、ジエチルエーテルおよび酢酸エチルを加えて固体化し、標記化合物(150mg, 0. 44mmol, 48. 1%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.78 (3H, d, J=4.8Hz), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.40 (1H, d, J=8.8Hz), 6.47 (1H, d, J=3.6Hz), 6.73 (1H, d, J=3.6Hz), 6.98–7.15 (4H, m), 7.32–7.40 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.50 (1H, d, J=2.0Hz), 8.75 (1H, t, J=5.6Hz).

[0637] 参考例A-164. N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-6-メチルアミノ-ニコチナミド

参考例A-163と同様の手法により、参考例A-154に記載の6-(エトキシメチル-アミノ)-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミドから標記化合物(120mg, 0. 30mmol, 51. 7%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.76–2.81 (3H, m), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.40 (1H, d, J=8.4Hz), 6.44–6.48 (1H, m), 6.70–6.75 (1H, m), 6.98–7.06 (1H, m), 7.08–7.24 (4H, m), 7.79 (1H, d, J=8.4Hz), 8.50 (1H, s), 8.75 (1H, t, J=5.6Hz).

[0638] 参考例A-165. N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチ

ル)－6－メチルアミノニコチナミド

製造例A+－3に記載の(5－((5－(3－フルオロフェノキシ)－チオフェン－2－イルメチル)カルバモイル)ピリジン－2－イル)メチル－カルバミックアシッド tert－ブチルエステル(87mg, 0. 19mmol)にエタノール(20mL)および5N塩酸(0. 8 mL)を加え、80°Cで25分攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗し、食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(58mg, 0. 162mmol, 85. 5%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.78 (3H, d, J=4.8Hz), 4.47 (2H, d, J=5.6Hz), 6.40 (1H, d, J=8.0Hz), 6.55 (1H, d, J=3.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 6.86－7.06 (4H, m), 7.36－7.44 (1H, m), 7.79 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.50 (1H, d, J=2.0Hz), 8.77 (1H, t, J=5.6Hz).

[0639] 参考例A－166. N－(5－ベンジル－チオフェン－2－イルメチル)－6－メチルアミノニコチナミド

参考例A－159に記載のN－(5－ベンジル－チオフェン－2－イルメチル)－6－(メキシメチル－アミノ)－ニコチナミド(183mg, 0. 52mmol)のジメチルスルホキシド(3mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(120mg, 3. 12mmol)を加え、140°Cで5時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2回水洗した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、標記化合物(68mg, 0. 20mmol, 38. 8%)を緑色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.77 (3H, d, J=4.8Hz), 4.03 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 6.96－7.04 (1H, m), 7.15－7.32 (5H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.49 (1H, d, J=2.0Hz), 8.70 (1H, t, J=5.6Hz).

[0640] 参考例A－167. 6－メチルアミノ－N－(5－m－トリルオキシ－チオフェン－2－イルメチル)－ニコチナミド

参考例A－155に記載の6－(エトキシメチル－アミノ)－N－(5－m－トリルオキシ

－チオフェン－2－イルメチル)－ニコチナミド(70mg, 0. 17mmol)のジメチルスルホキシド(5mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(20mg, 0. 51mmol)を加え、120°Cで20分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を食塩水で1回洗浄した。有機層をNHシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通し、酢酸エチルで十分溶出した。溶媒を減圧留去して、標記化合物(53mg, 0. 15mmol, 88. 2%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.25 (3H, s), 2.77 (3H, d, J=4.4Hz), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.40 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (1H, d, J=3.6Hz), 6.72 (1H, d, J=3.6Hz), 6.83－6.96 (3H, m), 7.02 (1H, q, J=4.4Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.50 (1H, d, J=2.4Hz), 8.75 (1H, t, J=5.6Hz).

[0641] 参考例A-168. 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-6-ビニル-ニコチナミド

参考例A-101に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0. 083mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(19mg, 0. 017mmol)およびキシレン(1. 5mL)の混合物に、ビニル(トリn-ブチル)チン(0. 073mL, 0. 25mmol)を加え、130°Cで3時間攪拌した。放冷後、反応液に水および酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、標記化合物(19mg, 0. 054mmol, 65%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.65 (2H, d, J=5.5Hz), 5.49 (1H, dd, J=1.4, 10.7Hz), 6.22 (1H, dd, J=1.4, 17.3Hz), 6.27 (1H, brs), 6.36 (2H, brs), 6.39 (1H, d, J=3.8Hz), 6.60－6.67 (2H, m), 6.74 (1H, d, J=3.7Hz), 7.08－7.13 (3H, m), 7.30－7.35 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=8.1Hz).

[0642] 参考例A-169. 2-アミノ-N-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例129に記載のC-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(500mg, 1. 76mmol)および2-

アミノニコチニックアシッド(267mg, 1. 94mmol)から標記化合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル－水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 405.94(MH<sup>+</sup>)

[0643] 参考例A-170. 2-アミノ-N-(5-メチル-4-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-169に記載の2-アミノ-N-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0. 074mmol)、ジクロロ(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)(10mg, 0. 015mmol)およびテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、室温でメチルマグネシウムブロミド(638 μl, 0. 592mmol)を加え、室温で2時間攪拌し、さらに50°Cで2時間攪拌した。放冷後、水、酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル－水系移動層(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 340.09(MH<sup>+</sup>)

[0644] 参考例A-171. 2-アミノ-N-(4-クロロ-5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-67に記載の2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(21mg, 0. 064mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(1mL)の混合物に、N-クロロスクシンイミド(13mg, 0. 096mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル－水系移動層(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(7. 4mg, 0. 016mmol, 24%)を得た。

MS m/e (ESI) 360.1 (MH<sup>+</sup>)

[0645] 参考例A-172. 2-アミノ-5-クロロ-N-(4-クロロ-5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

参考例A-171の副生成物として標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1. 5mg, 0. 0030mmol, 4. 6%)を得た。

MS m/e (ESI) 394.0 ( $\text{MH}^+$ )

- [0646] 参考例A-173. 2, 6-ジアミノ-N-(4-(3-クロロ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチニアミド

MS m/e (ESI) 383.246 ( $\text{MH}^+$ )

- [0647] 参考例A-174. 2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イルメチル)-ニコチニアミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.39(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.16(2H, s), 5.68(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.09(2H, s), 6.94(2H, s), 7.20(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.31–7.46(6H, m), 7.69(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.25(1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 8.35(1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ).

- [0648] 参考例A-175. 2, 6-ジアミノ-N-(5-フェノキシメチル-ピリジン-2-イルメチル)-ニコチニアミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.64(2H, s), 4.68(2H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 5.07(2H, s), 5.80(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.50(2H, s), 6.96–7.01(3H, m), 7.26–7.35(4H, m), 7.56(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.76(1H, dd,  $J=2.2\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$ ), 8.61(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ).

- [0649] 参考例A-176. 2-アミノ-6-(2-シアノ-エチル)-N-(4-(6-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-ニコチニアミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.78(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.94(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.60(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.33(2H, s), 6.24(1H, brs), 6.39(2H, brs), 6.47–6.48(1H, m), 6.49–6.50(1H, m), 6.64–6.67(1H, m), 7.35(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.46(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.53(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.66(1H, q,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

- [0650] 参考例A-177. 2-アミノ-6-(2-フルオロ-エチル)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチニアミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.93 (2H, td,  $J=6.0, 25.6\text{ Hz}$ ), 4.47 (2H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.75 (2H, td,  $J=6.0, 47.2\text{ Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 6.53 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 7.07–7.18 (5H, m), 7.38 (2H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.99 (1H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ).

- [0651] 参考例A-178. 2-アミノ-6-エトキシメチル-N-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-ニコチニアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):1.27(3H, t, J=7.0Hz), 3.60(2H, q, J=7.2Hz), 4.44(2H, s), 4.60(2H, d, 5.6Hz), 5.38(2H, s), 6.24(1H, brs), 6.38(2H, brs), 6.73(1H, d, J=8.0Hz), 6.80(1H, dd, J=0.8, 7.6Hz), 6.88–6.91(1H, m), 7.36(2H, d, J=8.0Hz), 7.46(2H, d, J=8.0Hz), 7.56–7.61(2H, m), 8.17–8.18(1H, m).

- [0652] 参考例A-179. 2-アミノ-N-(5-イソプロポキシメチル-チオフェン-2-イルメチル)-6-メキシメチル-ニコチニアミド

MS m/e (ESI) 350 (MH<sup>+</sup>)

- [0653] 参考例A-180. 2-アミノ-N-(4-(3-メキシ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-6-メキシメチル-ニコチニアミド

MS m/e (ESI) 408.27 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):3.50(3H, s), 3.77(3H, s), 4.48(2H, d, J=4Hz), 4.57(2H, s), 5.04(2H, s), 6.84–6.88(2H, m), 6.94–6.98(4H, m), 7.23–7.29(3H, m), 8.27–8.29(1H, m).

- [0654] 参考例A-181. 2-アミノ-N-(4-(3-クロロ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-6-メキシメチル-ニコチニアミド

MS m/e (ESI) 412.26(MH<sup>+</sup>)

- [0655] 参考例A-182. 2-アミノ-N-(4-ブトキシメチル-ベンジル)-6-メキシメチル-ニコチニアミド

MS m/e (ESI) 358 (MH<sup>+</sup>)

- [0656] 参考例A-183. 2-アミノ-6-メキシメチル-N-(4-プロポキシメチル-ベンジル)-ニコチニアミド

MS m/e (ESI) 344 (MH<sup>+</sup>)

- [0657] 参考例A-184. 2-アミノ-N-(3-シクロプロピルメキシ-ベンジル)-6-メキシメチル-ニコチニアミド

MS m/e (ESI) 342 (MH<sup>+</sup>)

- [0658] 参考例A-185. 2-アミノ-N-(4-(6-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-6-メキシメチル-ニコチニアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):3.46(3H, s), 4.40(2H, s), 4.61(2H, d, J=5.6Hz),

5.33(2H, s), 6.26(1H, brs), 6.40(2H, s), 6.49(1H, dd, J=2.4, 7.6Hz), 6.66(1H, dd, J=1.1, 7.6Hz), 6.70(1H, d, J=8.0Hz), 7.36(2H, d, J=8.0Hz), 7.46(2H, d, J=8.0Hz), 7.60(1H, d, J=8.0Hz), 7.66(1H, dd, J=8.0, 8.0Hz).

[0659] 参考例A-186. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(4-(4-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-ニコチニアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):2.30(3H, s), 3.45(3H, s), 4.39(2H, s), 4.60(2H, d, J=5.6Hz), 5.36(2H, s), 6.25(1H, brs), 6.40(2H, brs), 6.62(1H, s), 6.65(1H, d, J=8.0Hz), 6.72(1H, d, J=5.2Hz), 7.35(2H, d, J=8.4Hz), 7.45(2H, d, J=8.4Hz), 7.59(1H, d, J=8.0Hz), 8.02(1H, d, J=5.2Hz).

[0660] 参考例A-187. 2-アミノ-N-(4-(6-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-6-メトキシメチル-ニコチニアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):3.45(3H, s), 4.39(2H, s), 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 5.13(2H, s), 6.22(1H, brs), 6.39(2H, brs), 6.69(1H, d, J=7.6Hz), 6.87(1H, dd, J=2.8, 8.4Hz), 6.96(2H, d, J=8.4Hz), 7.28(2H, d, J=8.4Hz), 7.40-7.42(1H, m), 7.58(1H, d, J=8.0Hz), 7.81(1H, dd, J=8.0, 8.0Hz).

[0661] 参考例A-188. 2-アミノ-N-(4-ブロキシ-ベンジル)-6-メトキシメチル-ニコチニアミド

MS m/e (ESI) 344 (MH<sup>+</sup>)

[0662] 参考例A-189. 2-アミノ-N-(4-(2-エトキシ-エチル)-ベンジル))-6-メトキシメチル-ニコチニアミド

MS m/e (ESI) 344 (MH<sup>+</sup>)

[0663] 参考例A-190. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(4-(5-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-ニコチニアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):2.25(3H, s), 3.45(3H, s), 4.40(2H, s), 4.60(2H, d, J=5.6Hz), 5.34(2H, s), 6.24(1H, brs), 6.40(2H, brs), 6.69(1H, d, J=8.0Hz), 6.71(1H, d, J=8.0Hz), 7.35(2H, d, J=8.0Hz), 7.41(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.46(2H, d, J=8.0Hz), 7.59(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, s).

[0664] 参考例A-191. 2-アミノ-N-(6-ベンジル-ピリジン-3-イルメチル)-6-メ

トキシメチルニコチニアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.45(3H, s), 4.15(2H, s), 4.39(2H, s), 4.57(2H, d, J=5.6Hz), 6.32(1H, brs), 6.38(2H, brs), 6.69(1H, d, J=8.0Hz), 7.12(1H, d, J=8.4Hz), 7.20–7.32(5H, m), 7.58(7.61(2H, m), 8.52(1H, d, J=2.0Hz).

- [0665] 参考例A-192. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(5-フェノキシメチル-ピリジン-2-イルメチル)-ニコチニアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.46(3H, s), 4.41(2H, s), 4.72(2H, d, J=4.8Hz), 5.09(2H, s), 6.45(2H, s), 6.74(1H, d, J=7.9Hz), 6.96–7.02(3H, m), 7.29–7.36(3H, m), 7.53(1H, s), 7.79(2H, d, J=7.9Hz), 8.63(1H, d, J=1.7Hz).

- [0666] 参考例A-193. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(5-フェノキシ-ピリジン-2-イルメチル)-ニコチニアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.34 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.52 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.62 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.02–7.07 (2H, m), 7.10–7.20 (3H, m), 7.33–7.46 (4H, m), 8.02 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.31 (1H, d, J=2.8 Hz), 9.02 (1H, t, J=6.0 Hz).

- [0667] 参考例A-194. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(4-(2-プロポキシエチル)-ベンジル)-ニコチニアミド

MS m/e (ESI) 358 (MH<sup>+</sup>)

- [0668] 参考例AA-1. 3-アミノ-ピラジン-2-カルボキシリック アシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.47 (2H, d, J=6.4 Hz), 6.47 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.74 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.05–7.15 (3H, m), 7.24–7.40 (2H, m), 7.50 (2H, br s), 7.80 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.28 (1H, t, J=6.4 Hz).

- [0669] 参考例AA-2. 3, 5-ジアミノ-ピラジン-2-カルボキシリック アシッド 4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジルアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.38(2H, d, J=6.4Hz), 5.3(2H, s), 6.67(2H, s), 6.84(1H, d, J=8.2Hz), 6.98(1H, t, J=7.2Hz), 7.13(1H, s), 7.28(2H, d, J=8.1Hz), 7.38(2H, d, J=8.1Hz), 7.71(1H, dt, J=2.0Hz, 7.8Hz), 8.16(1H, dd, J=2.0Hz, 4.8Hz), 8.54(1H, t, J=6.4Hz).

[0670] 参考例B-1. 4-アミノ-ピリミジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例Q-6と同じ手法により、4-アミノ-ピリミジン-5-カルボキシリックアシッド(68mg, 0. 49mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(100mg, 0. 49mmol)とから標記化合物(7mg, 0. 021mmol, 4. 4 %)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.47 (2H, d, J=5.2Hz), 6.47–6.50 (1H, m), 6.76–6.78 (1H, m), 7.04–7.15 (3H, m), 7.34–7.40 (2H, m), 7.77 (2H, brs), 8.40 (1H, d, J=1.6Hz), 8.59 (1H, d, J=1.6Hz), 9.19 (1H, t, J=5.2Hz).

[0671] 参考例B-2. 4-アミノ-2-プロピルアミノ-ピリミジン-5-カルボキシリック アシッド 4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジルアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.86 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.44–1.55 (2H, m), 3.14–3.24 (2H, m), 4.38 (2H, d, J=6.4 Hz), 5.32 (2H, s), 6.83–6.87 (1H, m), 6.96–7.01 (1H, m), 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.69–7.75 (1H, m), 8.15–8.19 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.60 (1H, brs).

[0672] 参考例C-1. (2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例C-5に記載の2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシリックアシッド(100mg, 0. 56mmol)、トリエチルアミン(0. 188mL, 1. 35mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(298mg, 0. 67mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解させ、製造例26に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(138mg, 0. 67mmol)を加え、室温で15時間20分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製して標記化合物(77mg, 0. 21mmol, 38 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.95–2.03 (2H, m), 2.68–2.76 (4H, m)

, 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.45 (1H, d, J=4.0Hz), 6.76 (1H, d, J=4.0Hz), 6.97 (2H, br s), 7.07–7.17 (3H, m), 7.36–7.41 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.88–8.93 (1H, m).

[0673] 参考例D-1. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、製造例D-1に記載の[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド(9mg, 0. 0517mmol)および製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(6mg, 0. 0517mmol)から標記化合物(14mg, 76%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.73(2H, d, J=6.0Hz), 6.92–6.94(1H, m), 7.01–7.03(2H, m), 7.07–7.17(3H, m), 7.26–7.36(3H, m), 7.70(1H, dd, J=4.4, 8.8Hz), 8.39(1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.51(1H, brs), 8.57(2H, s), 9.06(1H, dd, J=1.6, 4.4Hz).

[0674] 参考例D-2. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、製造例D-1に記載の[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド(10mg, 0. 0574mmol)および製造例1に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(12mg, 0. 0574mmol)から標記化合物(11mg, 52%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.68(2H, d, J=6.4Hz), 5.08(2H, s), 6.97–6.99(2H, m), 7.32–7.45(7H, m), 7.69(1H, dd, J=4.4, 8.8Hz), 8.36–8.39(1H, m), 8.43(1H, brs), 8.54–8.60(2H, m), 9.04–9.06(1H, m).

[0675] 参考例D-3. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリック アシッド 4-フェノキシメチル-ベンジルアミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.76(2H, d, J=6Hz), 5.07(2H, s), 6.94–6.99(3H, m), 7.27–7.31(3H, m), 7.43–7.45(4H, m), 7.68–7.71(1H, m), 8.37–8.40(1H, m), 8.50(1H, brs), 8.55–8.60(1H, m), 9.05–9.06(1H, m).

[0676] 参考例D-4. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリック アシッド (1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

製造例59に記載のC-(1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン(59mg, 0. 287mmol)および製造例D-1に記載の[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド(50mg, 0. 287mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(152mg, 0. 344mmol)およびトリエチルアミン(80 μL, 0. 574mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(49mg, 47%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.59(2H, d, J=5.6Hz), 5.03(2H, s), 6.26–6.27(1H, m), 6.66–6.67(1H, m), 6.74–6.75(1H, m), 6.81–6.84(1H, m), 6.92–6.94(1H, m), 6.96–7.01(1H, m), 7.28–7.33(1H, m), 7.67–7.70(1H, m), 8.31(1H, brs), 8.37–8.40(1H, m), 8.53–8.59(2H, m), 9.03–9.05(1H, m).

[0677] 参考例D-5. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)アミド

参考例Q-6と同様の手法により、[1, 5]-ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド(42mg, 0. 24mmol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(54mg, 0. 24mmol)から標記化合物(66mg, 0. 17mmol, 72. 5%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.61 (2H, d, J=6.4Hz), 6.57 (1H, d, J=3.6Hz), 6.83 (1H, d, J=3.6Hz), 6.87–7.00 (3H, m), 7.36–7.42 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=4.0, 8.8Hz), 8.37 (1H, d, J=8.8Hz), 8.49 (1H, d, J=8.8Hz), 8.59 (1H, d, J=8.8Hz), 9.09 (1H, d, J=4.0Hz), 9.58 (1H, t, J=6.4Hz).

[0678] 参考例D-6. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例Q-6と同じ手法により、[1, 5]-ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド(42mg, 0. 24mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)メチルアミン(49mg, 0. 24mmol)から標記化合物(15mg, 0. 042mmol, 1

7. 3 %)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.59 (2H, d, J=5.6Hz), 6.49 (1H, d, J=3.6Hz), 6.81 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03–7.14 (3H, m), 7.30–7.40 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=4.0, 8.8Hz), 8.36 (1H, d, J=8.8Hz), 8.48 (1H, d, J=8.8Hz), 8.58 (1H, d, J=8.8Hz), 9.09 (1H, d, J=4.0Hz), 9.56 (1H, t, J=5.6Hz).

[0679] 参考例D-7. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリック アシッド (5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例D-1に記載の[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド(20mg, 0.115mmol)および製造例28に記載のC-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン)(51mg, 0.23mmol)のジメチルスルホキシド(9mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(102mg, 0.23mmol)およびトリエチルアミン(56 μL, 0.43mmol)を加え、60°Cで30分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:酢酸エチル系)、逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて順次精製し、標記化合物(8.6mg, 0.017mmol, 15%)を得た。

MS m/e (ESI) 379.76(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CD3OD) δ (ppm): 4.71(2H, d, J=6.4Hz), 6.38(1H, d, J=4.0Hz), 6.83 (1H, d, J=4.0Hz), 7.02–7.09 (4H, m), 7.85 (1H, dd, J=4.0, 8.8Hz), 8.46 (1H, d, J=8.8Hz), 8.56–8.61(2H, m), 9.04(1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.55–9.64 (1H, m).

[0680] 参考例D-8. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリック アシッド (5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

MS m/e (ESI) 396.28 (MH<sup>+</sup>)

[0681] 参考例D-9. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリック アシッド (5-ベンゾフラン-2-イルメチル-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

MS m/e (ESI) 400.51 ( $\text{MH}^+$ )

- [0682] 参考例D-10. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリック アシッド 4-(6-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジルアミド

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.75(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.34(2H, s), 6.47–6.49(1H, m), 6.64–6.66(1H, m), 7.43–7.48(4H, m), 7.62–7.70(2H, m), 8.36–8.39(1H, m), 8.50(1H, brs), 8.55–8.60(2H, m), 9.04–9.06(1H, m).

- [0683] 参考例E-1. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-ベンジルフラン-2-イル)-アミド

参考例Q-1と同様の手法により、製造例39に記載の5-ベンジルフラン-2-カルバールデヒドおよび6-キノリンカルボキシリックアシッドから標記化合物(200mg, 5.8mmol, 54.6%)を微黄色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.92 (2H, s), 4.45 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.02 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.20 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.16–7.30 (5H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=1.6, 4.4\text{Hz}$ ), 9.16 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

- [0684] 参考例E-2. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシーフラン-2-イルメチル)-アミド

参考例Q-6と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(200mg, 1. 15mmol)および製造例49に記載のC-(5-フェノキシーフラン-2-イル)-メチルアミン(200mg, 1. 12mmol)から標記化合物(68mg, 0. 197mmol, 17. 2%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.45 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.72 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.34 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.02–7.08 (2H, m), 7.11–7.17 (1H, m), 7.14–7.40 (2H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, s), 8.97 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 9.18 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

- [0685] 参考例E-3. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イルメチル)-アミド

製造例51に記載の(5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メタノ-

ル(1. 5g, 7. 2mmol)、フタルイミド(1. 1g, 7. 2mmol)およびトリフェニルホスフィン(1. 9g, 7. 2mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、0°Cでジエチルアゾジカルボキシレート(3. 5g, 7. 9mmol)を滴下し、室温で30分攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、白色固体(700mg)を得た。この固体(700mg)にエタノール(10mL)およびヒドラジン一水和物(0. 3mL)を加え、90°Cで15分攪拌した。室温に戻し、固体を濾去し、C-(5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミンを含有する淡黄色油状物(360mg)を得た。この油状物(360mg)およびキノリン-6-カルボン酸(300mg, 1. 7mmol)から参考例Q-6と同様の手法により、標記化合物(17mg, 0. 046mmol, 2. 7%)を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.46 (2H, d, J=5.2Hz), 5.83 (1H, d, J=3.2Hz), 6.36 (1H, d, J=3.2Hz), 6.87-7.03 (3H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=4.0, 8.4Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.51(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.19(1H, t, J=5.2Hz)

.

[0686] 参考例E-4. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-フェニル-フラン-2-イルメチル)-アミド

製造例E-2に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-ブロモ-フラン-2-イルメチル)-アミド(200mg, 0. 60mmol)の1, 4-ジオキサン(5mL)溶液にフェニルボロニックアシッド(150mg, 1. 2mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(55mg, 0. 047mmol)および炭酸カリウム水溶液(2mol)を加え、110°Cで2時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にN Hシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、標記化合物(65mg, 0. 198mmol, 33. 0%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.59 (2H, d, J=6.0Hz), 6.44 (1H, d, J=3.2Hz), 6.88 (1H, d, J=3.2Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.60 (1H, dd

, J=4.0, 8.4Hz), 7.64–7.70 (2H, m), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45–8.50 (1H, m), 8.55 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.26 (1H, t, J=6.0Hz).

[0687] 参考例E-5. キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-イルメチル)-アミド

参考例H-1と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(180mg, 1. 04mmol)および製造例77に記載のC-(5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン(258mg, 1. 15mmol)から標記化合物(71mg, 0. 187mmol, 18%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.44 (2H, d, J=5.6Hz), 5.59 (1H, d, J=3.6Hz), 6.31 (1H, d, J=3.6Hz), 7.06–7.13 (1H, m), 7.27–7.34 (1H, m), 7.44–7.51 (1H, m), 7.59(1H, dd, J=4.0, 8.8Hz), 8.06 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.16 (1H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=9.2Hz), 8.51 (1H, s), 8.97 (1H, dd, J=1.2, 4.0Hz), 9.19 (1H, t, J=5.6Hz).

[0688] 参考例E-6. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-イルメチル)-アミド

参考例H-1と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(275mg, 1. 59mmol)および製造例79に記載のC-(5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン(357mg, 1. 59mmol)から標記化合物(194mg, 0. 51mmol, 32%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.46 (2H, d, J=5.2Hz), 5.78 (1H, d, J=3.2Hz), 6.35 (1H, d, J=3.2Hz), 7.04–7.18 (2H, m), 7.42–7.50 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.45 (1H, d, J=8.8Hz), 8.52(1H, s), 8.97 (1H, dd, J=1.2, 4.0Hz), 9.19 (1H, t, J=5.2Hz).

[0689] 参考例E-7. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イルメチル)-アミド

参考例H-1と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(188mg, 1. 16mmol)および製造例84に記載のC-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン

－2－イレ)－メチルアミン(279mg, 1. 36mmol)から標記化合物(301mg, 0. 835mmol, 80%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.96 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.07 (1H, d, J=3.2Hz), 6.21 (1H, d, J=3.2Hz), 7.00–7.09 (3H, m), 7.28–7.35 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=2.0, 8.4Hz), 8.44 (1H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 8.50 (1H, d, J=1.2Hz), 8.97 (1H, dd, J=2.0, 4.4Hz), 9.17 (1H, t, J=5.6Hz).

[0690] 参考例E-8. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド

6-キノリンカルボキシリックアシッド(100mg, 0. 577mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(1. 90g, 11. 7mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。その後その反応液に製造例1に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(2. 49g, 11. 7mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(4. 31g, 定量的)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.65 (2H, d, J=5.6Hz), 5.08(2H, s), 6.48(1H, brs), 6.97–7.00(2H, m), 7.31–7.35(3H, m), 7.37–7.45(4H, m), 7.47(1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.15(1H, d, J=8.8Hz), 8.22–8.25(1H, m), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.98–9.00(1H, m).

[0691] 参考例E-9. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ベンジルオキシベンジルアミド

参考例E-8と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリックアシッド(100mg, 0. 58mmol)および製造例2に記載の3-ベンジルオキシベンジルアミン(126mg, 0. 58mmol)から標記化合物(102mg, 48%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.69 (2H, d, J=5.6Hz), 5.07(2H, s), 6.57(1H, brs), 6.92–6.95(1H, m), 6.98–7.02(2H, m), 7.27–7.32(2H, m), 7.34–7.38(2H, m), 7.41–7.43(2H, m), 7.47(1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.1

6(1H, d, J=8.8Hz), 8.22–8.25(1H, m), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.98–9.00(1H, m).

[0692] 参考例E-10. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェノキシベンジルアミド

参考例E-8と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリックアシッド(100mg, 0. 58mmol)および製造例3に記載の4-フェノキシベンジルアミン(115mg, 0. 58mmol)から標記化合物(63mg, 31%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.69 (2H, d, J=5.6Hz), 6.59(1H, brs), 7.00–7.03(4H, m), 7.10–7.14(1H, m), 7.32–7.38(4H, m), 7.46–7.49(1H, m), 8.05–8.08(1H, m), 8.15–8.17(1H, m), 8.23–8.25(1H, m), 8.34(1H, s), 8.98–9.00(1H, m).

[0693] 参考例E-11. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

参考例E-8と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリックアシッド(100mg, 0. 58mmol)および製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(115mg, 0. 58mmol)から標記化合物(140mg, 69%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.69 (2H, d, J=6.0Hz), 6.63(1H, brs), 6.92–6.95(1H, m), 7.01–7.05(3H, m), 7.09–7.14(2H, m), 7.30–7.36(3H, m), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.15(1H, d, J=8.8Hz), 8.21–8.24(1H, m), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.98–8.99(1H, m).

[0694] 参考例E-12. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミド

製造例E-1に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミド(20mg, 0. 0719mmol)および2-クロロメチルピリジン 塩酸塩(12mg, 0. 0719mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(1. 0mL)溶液に炭酸カリウム(2. 98mg, 2. 16mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 369.2 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 4.60(2H, s), 5.37(2H, s), 7.35(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, d, J=8.8Hz), 7.74–7.77(1H, m), 7.82–7.85(1H, m), 7.92–7.94(1H,

m), 8.18–8.20(1H, m), 8.29–8.35(2H, m), 8.59–8.60(1H, m), 8.70–8.71(1H, m), 8.79–8.81(1H, m), 9.08–9.09(1H, m).

[0695] 参考例E-13. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (ビフェニル-3-イルメチル)-アミド

参考例E-8と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリックアシッド(50mg, 0. 289mmol)および製造例5に記載のC-ビフェニル-3-イルメチルアミン(48 mg, 0. 263mmol)から標記化合物(20mg, 21%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.79(2H, d, J=5.6Hz), 6.62(1H, brs), 7.34–7.49(6H, m), 7.55–7.62(4H, m), 8.08(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.16(1H, d, J=8.8Hz), 8.23–8.25(1H, m), 8.35(1H, d, J=2.0Hz), 8.98–9.00(1H, m).

[0696] 参考例E-14. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(3-メチルベンジルオキシ)-ベンジルアミド

参考例E-12と同様の手法を用いて、製造例E-1で得たキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミド(10mg, 0. 0359mmol)および3-メチルベンジルクロリド(5mg, 0. 0359mmol)から標記化合物(2. 5mg, 18%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.38(3H, s), 4.66(2H, d, J=5.2Hz), 5.04(2H, s), 6.50(1H, brs), 6.97–7.00(2H, m), 7.14–7.16(1H, m), 7.22–7.35(5H, m), 7.46–7.50(1H, m), 8.06(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.17(1H, d, J=8.8Hz), 8.23–8.26(1H, m), 8.33(1H, d, J=2.0Hz), 8.99–9.00(1H, m).

[0697] 参考例E-15. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(52mg, 0. 3 Ommol)および製造例8に記載の3-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミン(65 mg, 0. 30mmol)から標記化合物(28mg, 25%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.64(1H, brs), 6.88–6.91(1H, m), 6.99–7.06(5H, m), 7.12–7.14(1H, m), 7.31–7.35(1H, m), 7.47–7.50(1H, m), 8.04–8.07(1H, m), 8.15–8.17(1H, m), 8.23–8.25(1H, m), 8.33(1H, m),

9.00–9.01(1H, m).

[0698] 参考例E-16. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(4-メキシフェノキシ)-ベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(50mg, 0. 2 9mmol)および製造例9に記載の3-(4-メキシフェノキシ)ベンジルアミン(66mg, 0. 30mmol)から標記化合物(28mg, 25%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.79(3H, s), 4.66(2H, d, J=5.6Hz), 6.55(1H, brs), 6.84–6.89(3H, m), 6.95–6.99(3H, m), 7.05–7.07(1H, m), 7.46(2H, dd, J=4. 4, 8.4Hz), 8.03(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.14(1H, d, J=8.8Hz), 8.21–8.23(1H, m), 8.29(1H, d, J=2.0Hz), 8.98(1H, dd, J=2.0, 4.4Hz).

[0699] 参考例E-17. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-ベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(50mg, 0. 2 9mmol)および製造例10に記載の3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-ベンジルアミン(77mg, 0. 29mmol)から標記化合物(39mg, 32%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.68(1H, brs), 6.93–6.95(1H, m), 7.05–7.06(1H, m), 7.14–7.25(3H, m), 7.31–7.47(4H, m), 8.04(1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.20–8.2(1H, m), 8.31(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.6, 4.4Hz).

[0700] 参考例E-18. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(50mg, 0. 2 9mmol)および製造例11に記載の3-(3-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミン(63mg, 0. 29mmol)から標記化合物(70mg, 65%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.71(2H, d, J=6.0Hz), 6.63(1H, brs), 6.69–6.73(1H, m), 6.78–6.83(2H, m), 6.96–6.98(1H, m), 7.07(1H, s), 7.18(1H, d, J=7.6 Hz), 7.24–7.30(1H, m), 7.34–7.38(1H, m), 7.48(1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.06(1H,

dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.16(1H, d, J=8.8Hz), 8.23–8.25(1H, m), 8.33(1H, d, J=1.6Hz), 8.99(1H, dd, J=1.6, 4.4Hz).

[0701] 参考例E-19. 2-(3-フェノキシフェニル)-N-キノリン-6-イル-アセタミド

参考例L-4と同様の手法により、6-アミノキノリン(50mg, 3. 47mmol)および3-フェノキシフェニルアセティックアシッド(79mg, 3. 47mmol)から標記化合物(11.6mg, 94%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.77(2H, s), 6.98–7.06(4H, m), 7.10–7.16(2H, m), 7.34–7.44(6H, m), 8.01(1H, d, J=8.8Hz), 8.09–8.16(1H, m), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.83(1H, dd, J=1.6, 4.0Hz).

[0702] 参考例E-20. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(フラン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(10mg, 0. 0577mmol)および製造例12に記載の4-(フラン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン(12mg, 0. 0577mmol)から標記化合物(0. 7mg, 4%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.66(2H, d, J=5.6Hz), 5.02(2H, s), 6.48(1H, brs), 6.99–7.02(2H, m), 7.24–7.27(2H, m), 7.35–7.36(2H, m), 7.47–7.50(2H, m), 8.05–8.08(1H, m), 8.16–8.18(1H, m), 8.24–8.27(1H, m), 8.33(1H, s), 9.00(1H, s).

[0703] 参考例E-21. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(10mg, 0. 0577mmol)および製造例13に記載の4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン(13mg, 0. 0577mmol)から標記化合物(11mg, 53%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.65(2H, d, J=5.6Hz), 5.23(2H, s), 6.60(1H, brs), 6.97–7.03(3H, m), 7.11–7.12(1H, m), 7.32–7.34(3H, m), 7.45–7.48(1H, m), 8.05–8.07(1H, m), 8.13–8.16(1H, m), 8.21–8.23(1H, m), 8.32(1H, s), 8.97–8.

99(1H, m).

[0704] 参考例E-22. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-ベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(50mg, 0. 289mmol)および製造例14に記載の4-(チオフェン-3-イルメチル)-ベンジルアミン(63mg, 0. 289mmol)から標記化合物(78mg, 72%)を白色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.65(2H, d, J=5.6Hz), 5.08(2H, s), 6.51(1H, brs), 6.96-6.99(2H, m), 7.14-7.16(1H, m), 7.32-7.36(4H, m), 7.46-7.49(1H, m), 8.04-8.07(1H, m), 8.15(1H, d, J=8.8Hz), 8.22-8.24(1H, m), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.99(1H, dd, J=2.0, 4.4Hz).

[0705] 参考例E-23. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-((S)-1-フェニル-エトキシ)-ベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(123mg, 0. 712mmol)および製造例15に記載の4-((S)-1-フェニル-エトキシ)-ベンジルアミン(172mg, 0. 712mmol)から標記化合物(219mg, 80%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.64(3H, d, J=6.4Hz), 4.58(2H, d, J=5.2Hz), 5.31(1H, q, J=6.4Hz), 6.47(1H, brs), 6.86(2H, d, J=8.8Hz), 7.22(2H, d, J=8.8Hz), 7.26-7.27(2H, m), 7.32-7.39(3H, m), 7.46(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.03(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.22(1H, d, J=8.0Hz), 8.30(1H, d, J=2.0Hz), 8.97-8.98(1H, m).

[0706] 参考例E-24. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ベンジルアミノ-ベンジルアミド

製造例87に記載の3-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル(57mg, 0. 27mmol)を0°Cでテトラヒドロフラン(0. 5mL)に溶解させ、水素化アルミニウムリチウム(52mg, 1. 35mmol)を加えた。室温で終夜攪拌した後、0°Cで水(52 μl)、5N水酸化ナトリウム水溶液(52 μl)、水(156 μl)を順次加えた。反応溶液をセライトろ過後、溶媒を減圧留去し、(3-アミノメチル-フェニル)-ベンジルアミン(62mg, 0. 29mmol)を得た。

油状物として得た。

(3-アミノメチルフェニル)-ベンジルアミン(62mg, 0. 29mmol)、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(52mg, 0. 30mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(182mg, 0. 41mmol)およびトリエチルアミン(114  $\mu$ l, 0. 81mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(0. 5 mL)に溶解させ、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(73mg, 0. 198mmol, 73%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.22 (2H, d,  $J$ =6.0Hz), 4.39 (2H, d,  $J$ =6.0Hz), 6.25 (1H, t,  $J$ =6.0Hz), 6.40 (1H, dd,  $J$ =1.6, 7.7Hz), 6.50 (1H, d,  $J$ =7.7Hz), 6.60 (1H, s), 6.97 (1H, t,  $J$ =7.8Hz), 7.14 (1H, t,  $J$ =7.3Hz), 7.23 (2H, t,  $J$ =7.8Hz), 7.30 (2H, d,  $J$ =7.1Hz), 7.60 (1H, dd,  $J$ =4.4, 8.4Hz), 8.07 (1H, d,  $J$ =8.8Hz), 8.19 (1H, d,  $J$ =2.0, 8.8Hz), 8.45 (1H, d,  $J$ =7.6Hz), 8.52 (1H, d,  $J$ =1.6Hz), 8.97 (1H, dd,  $J$ =1.6, 4.4Hz), 9.14 (1H, t,  $J$ =6.0Hz).

[0707] 参考例E-25. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェニルアミノ-ベンジルアミド

参考例E-24と同様の手法により、製造例88に記載の4-フェニルアミノ-ベンゾニトリル(110mg, 0. 566mmol)から(4-アミノメチルフェニル)-フェニルアミン(98mg, 0. 494mmol)を油状物として得た。

次いで、得られた(4-アミノメチルフェニル)-フェニルアミンおよびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(108mg, 0. 623mmol)から標記化合物(52mg, 0. 147mmol, 26%)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.66 (2H, d,  $J$ =5.5Hz), 5.76 (1H, s), 6.50 (1H, brs), 6.96 (1H, t,  $J$ =7.4Hz), 7.07-7.10 (4H, m), 7.29-7.32 (4H, m), 7.49 (1H, dd,  $J$ =4.2, 8.4Hz), 8.08 (1H, dd,  $J$ =2.0, 8.6Hz), 8.17 (1H, d,  $J$ =8.8Hz), 8.25 (1H, d,  $J$ =7.5Hz), 8.34 (1H, d,  $J$ =1.8Hz), 9.00 (1H, dd,  $J$ =1.7, 4.2Hz).

[0708] 参考例E-26. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(ベンジルメチル-アミノ)-ベンジルアミド

製造例E-3に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルアミノ-ベンジルアミド(30mg, 82 μ mol)、ホルマリン(9 μ l, 115 μ mol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(25mg, 115 μ mol)および酢酸(数滴)をテトラヒドロフラン(1mL)に懸濁させ、室温で4時間攪拌した。反応懸濁液に0°Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、薄層NHシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)し、標記化合物(11mg, 28 μ mol, 35%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm) : 3.05 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=5.1 Hz), 6.38 (1H, brs), 6.74 (2H, d, J=8.8Hz), 7.21–7.26 (4H, m), 7.32 (2H, t, J=7.2Hz), 7.4 (1H, d, J=7.0Hz), 7.47 (1H, dd, J=4.3, 8.2Hz), 8.05 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.14 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, d, J=7.1Hz), 8.30 (1H, d, J=1.7Hz), 8.98 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz).

[0709] 参考例E-27. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェニルスルファニル-ベンジルアミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例95に記載の3-フェニルスルファニル-ベンジルアミン(38mg, 0.18mmol)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(31mg, 0.14mmol, 75%)から標記化合物(50mg, 0.14mmol)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm) : 4.67 (2H, d, J=5.7Hz), 6.52 (1H, brs), 7.23–7.26 (3H, m), 7.31 (4H, t, J=7.4Hz), 7.38 (2H, d, J=6.8Hz), 7.49 (1H, dd, J=4.2, 8.4Hz), 8.03 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.24 (1H, d, J=7.5Hz), 8.31 (1H, d, J=1.8Hz), 9.00 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz).

[0710] 参考例E-28. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルスルファニル-ベンジルアミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例101に記載の4-ベンジルスルファニル

—ベンジルアミン(84mg, 0. 37mmol)およびキノリン—6—カルボキシリックアシッド(70mg, 0. 40mmol)から標記化合物(54mg, 0. 14mmol, 38%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.20 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.9Hz), 7.18—7.34 (9H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.2, 8.4Hz), 8.07 (1H, d, J=9.0Hz), 8.18 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=7.9Hz), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.8, 4.2Hz), 9.24 (1H, t, J=5.9Hz).

[0711] 参考例E-29. キノリン—6—カルボキシリックアシッド 3-(3-メチルブトキシ)ベンジルアミド

製造例E-4に記載のキノリン—6—カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(13mg, 0. 048mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0. 5mL)の混合液に炭酸カリウム(13mg, 0. 096mmol)および1-ヨード-3-メチルブタン(0. 013mL, 0. 096mmol)を加え室温で終夜攪拌した。反応液に水、ジクロロメタンを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、標記化合物(12mg, 0. 033mmol, 69%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.96 (6H, d, J=6.6Hz), 1.65—1.70 (2H, m), 1.80—1.87 (1H, m), 3.99 (2H, t, J=6.7Hz), 4.68 (2H, d, J=5.7Hz), 6.56 (1H, brs), 6.84—6.87 (1H, m), 6.93—6.98 (2H, m), 7.26—7.31 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J=4.2, 8.2Hz), 8.07 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23—8.25 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=2.0Hz), 8.99 (1H, dd, J=1.8, 4.2Hz).

[0712] 参考例E-30. キノリン—6—カルボキシリックアシッド (Z)-4-スチリル-ベンジルアミド

製造例E-5に記載のキノリン—6—カルボキシリックアシッド 4-フェニルエチニル-ベンジルアミド(48mg, 0. 13mmol)、キノリン(26mg, 0. 20mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、リンドラー触媒(5. 0mg)を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応系内を窒素雰囲気とした後、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エ

チル=1:4)により精製し、標記化合物(45mg, 0. 12mmol, 92%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.57 (2H, d, J=6.0Hz), 6.58–6.60 (2H, m), 7.16–7.27 (9H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.2, 8.2Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.19 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45–8.47 (1H, m), 8.54 (1H, d, J=1.7Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz), 9.24 (1H, t, J=5.7Hz).

[0713] 参考例E-31. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェニルアミノメチル-ベンジルアミド

参考例E-26と同様の手法により、ホルマリンの代わりに製造例E-6に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ホルミル-ベンジルアミド(50mg, 0. 172mmol)、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルアミノ-ベンジルアミドの代わりにフェニルアミン(31 μl, 0. 34mmol)を用いて、標記化合物(13. 8mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 368.5(MH<sup>+</sup>)

[0714] 参考例E-32. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-((メチル-フェニル-アミノ)-メチル)-ベンジルアミド

参考例E-26と同様の手法により、参考例E-31に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェニルアミノメチル-ベンジルアミド(30mg, 82 μ mol)から標記化合物(4. 25mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 382.3 (MH<sup>+</sup>)

[0715] 参考例E-33. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(4-ニトロフェノキシ)-ベンジルアミド

製造例E-4に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(3. 0mg, 0. 011mmol)、酢酸銅(II)(2. 9mg, 0. 016mmol)、モレキュラーシーブス4A(50mg)およびジクロロメタン(2mL)の混合液に、トリエチルアミン(0. 0077mL, 0. 055mmol)および4-ニトロフェニルボロニックアシッド(1. 8mg)

, 0. 011mmol)を加え、空気存在下室温で10日間攪拌した。反応液をろ過後、水、酢酸エチルおよび29%アンモニア水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1. 14mg, 0. 0022mmol, 20%)を得た。

MS m/e (ESI) 400.2 ( $\text{MH}^+$ )

- [0716] 参考例E-34. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンジルアミド

参考例E-33と同様の手法により、製造例E+-4に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(3. 0mg, 0. 011mmol)および4-メタンスルホニルフェニルボロニックアシッド(2. 2mg, 0. 011mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0. 21mg, 0. 00038mmol, 3. 5%)を得た。

MS m/e (ESI) 433.2 ( $\text{MH}^+$ )

- [0717] 参考例E-35. 4-(3-(((キノリン-6-カルボニル)アミノ)メチル)フェノキシ)ベンゾイックアシッド メチルエステル

参考例E-33と同様の手法により、製造例E+-4に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(3. 0mg, 0. 011mmol)および4-メトキシカルボニルフェニルボロニックアシッド(1. 8mg, 0. 011mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0. 14mg, 0. 00027mmol, 2. 4%)を得た。

MS m/e (ESI) 413.3 ( $\text{MH}^+$ )

- [0718] 参考例E-36. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-シアノフェノキシ)-ベンジルアミド

参考例E-33と同様の手法により、製造例E+-4に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(5. 0mg, 0. 011mmol)および3-シアノフェニルボロニックアシッド(2. 6mg, 0. 018mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0. 25mg, 0. 00051mmol, 4. 6%)を得た。

MS m/e (ESI) 380.1 ( $\text{MH}^+$ )

- [0719] 参考例E-37. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-アセチルフェノキシ)

)-ベンジルアミド

参考例E-33と同様の手法により、製造例E+-4に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(5.0mg, 0.011mmol)および3-アセチルフェニルボロニックアシッド(3.0mg, 0.018mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.17mg, 0.00033mmol, 3.0%)を得た。

MS m/e (ESI) 397.0 ( $\text{MH}^+$ )

- [0720] 参考例E-38. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ)-ベンジルアミド

参考例E-33と同様の手法により、製造例E+-4に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(5.0mg, 0.011mmol)および3-トリフルオロメトキシフェニルボロニックアシッド(3.7mg, 0.018mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.15mg, 0.00027mmol, 2.5%)を得た。

MS m/e (ESI) 439.0 ( $\text{MH}^+$ )

- [0721] 参考例E-39. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (3'-フルオロビフェニル-3-イルメチル)-アミド

製造例E+-8に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ブロモベンジルアミド(4.0mg, 0.012mmol)、トルエン(1mL)およびメタノール(0.25mL)の混合物に、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.5mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.4mg, 0.0012mmol)および3-フルオロフェニルボロニックアシッド(1.7mg, 0.012mmol)を加え、70°Cで4時間攪拌した。放冷後、水、酢酸エチル、酢酸を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.47mg, 0.0010mmol, 8.3%)を得た。

MS m/e (ESI) 357.2 ( $\text{MH}^+$ )

- [0722] 参考例E-40. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ベンジル-ベンジルアミド

製造例E+-8に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ブロモベンジ

ルアミド(8.0mg, 0.023mmol)、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)(3.2mg, 0.0047mmol)およびテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、室温でベンジルマグネシウムクロリド(1.1Mテトラヒドロフラン溶液, 0.088mL, 0.094mmol)を加え、50°Cで30分攪拌した。放冷後、水、酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(2.1mg, 0.0045mmol, 19%)を得た。

MS m/e (ESI) 353.2 ( $\text{MH}^+$ )

[0723] 参考例E-41. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジル-ベンジルアミド

参考例E-40と同様の手法により、製造例E+-9に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ブロモベンジルアミド(8.0mg, 0.023mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.5mg, 0.0032mmol, 14%)を得た。

MS m/e (ESI) 353.3 ( $\text{MH}^+$ )

[0724] 参考例E-42. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェネチル-ベンジルアミド

参考例E-40と同様の手法により、製造例E+-9に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ブロモベンジルアミド(8.0mg, 0.023mmol)およびフェネチルマグネシウムクロリド(1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 0.094mL, 0.094mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.39mg, 0.00081mmol, 3.5%)を得た。

MS m/e (ESI) 367.3 ( $\text{MH}^+$ )

[0725] 参考例E-43. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-シクロプロピルメトキシ-ベンジルアミド

製造例E+-4に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(87mg, 0.31mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.31mL, 0.31mmol)を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣(93mg)の一部(5.0mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の混合物に

、室温でシクロプロピルメチルブロミド(2. 7mg, 0. 020mmol)および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、同温で3時間攪拌した。反応液を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル－水系移動層(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1. 50mg, 0. 0034mmol, 20%)を得た。

MS m/e (ESI) 333.0 ( $\text{MH}^+$ )

[0726] 参考例E-44. N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-N'-メキシ-キノリン-6-カルボキサミジン

製造例E-10に記載のキノリン-6-カルボチオイックアシッド 4-ベンジルオキシ-ベンジルアミド(57mg, 0. 15mmol)およびアセトニトリル(3mL)の混合物に、2-(ブロモメチル)ナフタレン(200mg, 0. 94mmol)を加え、2時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで3回洗った。得られた粗生成物(57mg)の一部(29mg)、メキシルアミン塩酸塩(2. 9mg, 0. 035mmol)、1N水酸化ナトリウム水溶液(0. 035mL, 0. 035mmol)およびN-メチルピロリジノン(1mL)の混合物を、室温で25分攪拌した。反応液をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル－水系移動層(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物の2トリフルオロ酢酸塩(1. 9mg, 0. 0030mmol, 6. 4%)を得た。

MS m/e (ESI) 398.5 ( $\text{MH}^+$ )

[0727] 参考例E-45. N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-N'-シアノ-キノリン-6-カルボキサミジン

製造例E-10に記載のキノリン-6-カルボチオイックアシッド 4-ベンジルオキシ-ベンジルアミド(57mg, 0. 15mmol)およびトルエン(2mL)の混合物に、ベンジルブロミド(0. 089mL, 0. 74mmol)を加え、加熱還流下、90分攪拌した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで2回洗った。得られた粗生成物(72mg)の一部(16mg)、シアナミド(20mg, 0. 48mmol)およびN-メチルピロリジノン(1mL)の混合物を、120°Cで2. 5時間攪拌した。放冷後、反応液をメンブランフィルターによりろ過し、ろ液をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル－水系移動層(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化

合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.76mg, 0.0015mmol, 4.5%)を得た。

MS m/e (ESI) 393.5 ( $\text{MH}^+$ )

[0728] 参考例E-46. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(3-クロロベンジルオキシ)-ベンジルアミド

参考例E-12と同様の手法を用いて、製造例E-1に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミンおよび3-クロロベンジルクロリドから標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 403 ( $\text{MH}^+$ )

[0729] 参考例E-47. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミド

参考例E-12と同様の手法を用いて、製造例E-1に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミンおよび3-フルオロベンジルブロミドから標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 387 ( $\text{MH}^+$ )

[0730] 参考例E-48. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメトキシ)-ベンジルアミド

参考例E-12と同様の手法を用いて、製造例E-1に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミンおよびメタンスルホニックアシッドベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチルエステルから標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 413 ( $\text{MH}^+$ )

[0731] 参考例E-49. 6-キノリンカルボキシリックアシッド 3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンジルアミド

6-キノリンカルボキシリックアシッド (100mg, 0.577mmol)、製造例134に記載の3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンジルアミン (112mg, 0.635mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (306mg, 0.693mmol) およびトリエチルアミン (0.12mL, 0.87mmol) をテトラヒドロフラン (5mL) に溶解し、室温にて3時間攪拌した。溶媒を減圧下溜

去し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、標記化合物(153mg, 80. 1%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):1.73(3H, s), 1.78(3H, s), 4.51(2H, d, J=6.8Hz), 4.68(2H, d, J=5.6Hz), 5.48(1H, t, J=6.8Hz), 6.62(1H, t, J=5.6Hz), 6.87(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.95(1H, d, J=2.4Hz), 6.96(1H, d, J=8.4Hz), 7.28(1H, t, J=8.4Hz), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz).

[0732] 参考例E-50. 6-キノリンカルボキシリックアシッド 3-(2-メチルプロペニル)-ベンジルアミド

参考例E-49と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(100mg, 0. 577mmol)および製造例137に記載の3-(2-メチルプロペニル)-ベンジルアミン(93mg, 0. 577mmol)から標記化合物(150mg, 0. 475mmol, 82. 2%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):1.87(3H, s), 1.90(3H, s), 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.27(1H, s), 6.62(1H, t, J=5.6Hz), 7.20-7.46(4H, m), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz).

[0733] 参考例E-51. 6-キノリンカルボキシリックアシッド 3-シクロペンチリデンメチルベンジルアミド

参考例E-49と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(100mg, 0. 577mmol)および製造例139に記載の3-シクロペンチリデンメチル-ベンジルアミン(108mg, 0. 577mmol)から標記化合物(150mg, 0. 457mol, 79. 3%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):1.65-1.79(4H, m), 2.47-2.58(4H, m), 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.36(1H, s), 6.54(1H, t, J=5.6Hz), 7.20-7.35(4H, m), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz).

[0734] 参考例E-52. 6-キノリンカルボキリックアシッド 3-イソブチルベンジルアミド

参考例E-49と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(60mg, 0.356mmol)および製造例146に記載の3-イソブチルベンジルアミン(58mg, 0.356mmol)から標記化合物(75mg, 0.236mol, 66.2%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.90(6H, d, J=6.8Hz), 1.87(1H, dq, J=7.6Hz, 6.8Hz), 2.48(2H, d, J=7.6Hz), 4.69(2H, d, J=6.0Hz), 6.52(1H, t, J=6.0Hz), 7.10-7.30(4H, m), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz)

.

[0735] 参考例E-53. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシ-2-フルオロベンジルアミド

水素化アルミニウムリチウム(84mg, 2.2mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、氷冷下製造例118に記載の4-ベンジルオキシ-2-フルオロベンジニトリル(100mg, 0.44mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。氷冷下、水(0.084mL)、5N水酸化ナトリウム水溶液(0.084mL)、水(0.25mL)を順次加え、室温で90分攪拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣(91mg)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(68mg, 0.39mmol)から、参考例Q-6と同様の手法により標記化合物(140mg, 0.35mmol, 90%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.68 (2H, d, J=5.7Hz), 5.05 (2H, s), 6.62 (1H, br s), 6.71-6.78 (2H, m), 7.34-7.43 (6H, m), 7.47 (1H, dd, J=4.3, 8.3Hz), 8.04 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23-8.25 (1H, m), 8.31 (1H, d, J=2.0Hz), 8.98 (1H, dd, J=1.8, 4.3Hz).

[0736] 参考例E-54. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシ-3-クロロベンジルアミド

参考例A-171と同様の手法により、参考例E-8に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド(200mg, 0.54mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(29mg, 0.057mmol, 10%)を得た。

MS m/e (ESI) 403.1 ( $\text{MH}^+$ )

[0737] 参考例E-55. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (4-フェノキシーピリジン-2-イルメチル)-アミド

参考例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(52mg, 0. 3 Ommol)および製造例7に記載のC-(4-フェノキシーピリジン-2-イル)-メチルアミン(60mg, 0. 30mmol)から標記化合物(9mg, 8%)を無色油状物として得た。  
 $^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\delta (\text{ppm})$  : 4.74(2H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 6.79(1H, dd,  $J=2.4\text{Hz}$ , 5.6Hz), 6.88(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.10-7.12(2H, m), 7.43-7.49(4H, m), 7.81(1H, brs ), 8.14-8.19(2H, m), 8.26-8.28(1H, m), 8.40-8.44(2H, m), 8.99-9.0(1H, m).

[0738] 参考例E-56. キノリン-6-カルボキシリックアシッド(6-フェノキシーピリジン-2-イルメチル)-ベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(56mg, 0. 3 25mmol)および製造例16に記載のC-(6-フェノキシーピリジン-2-イル)-メチルアミン(65mg, 0. 325mmol)から標記化合物(32mg, 28%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\delta (\text{ppm})$  : 4.73(2H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 6.89-6.91(1H, m), 7.04-7.06(1H, m), 7.21-7.23(2H, m), 7.30-7.34(1H, m), 7.44-7.52(3H, m), 7.64(1H, brs), 7.65-7.68(1H, m), 7.73-7.77(1H, m), 8.11(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.26(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.32(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 9.01-9.03(1H, m).

[0739] 参考例E-57. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (1-ベンジル-1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

製造例57に記載の1-ベンジル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(800mg, 4 . 3mmol)に7Nアンモニア／メタノール(80mL)およびラネーニッケル(2g)を加え、水素雰囲気下、常圧、室温にて22時間攪拌した。触媒をセライトろ過により除去した後、溶媒を減圧留去してC-(1-ベンジル-1H-ピロロ-3-イル)メチルアミンを褐色油状物として定量的に得た。得られたC-(1-ベンジル-1H-ピロロ-3-イル)メチルアミン(240mg, 1. 3mmol)および6-キノリンカルボキシリックアシッド(180mg, 1. 04mmol)を用いて、参考例Q-6と同様の手法により、標記化合物(110mg,

0. 32mmol, 24. 8%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.32 (2H, d, 5.6Hz), 5.02 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.18–7.34 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.03 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.43 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.49 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, t, J=5.6Hz), 8.95 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz).

[0740] 参考例E-58. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (1-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例61に記載のC-(1-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン(100mg, 0. 43 mmol)および6-キノリンカルボキシリックアシッド(75mg, 0. 43mmol)から標記化合物(30mg, 0. 077mmol, 18. 1%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.28–4.34 (2H, m), 4.90 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.70–6.86 (5H, m), 7.55–7.60 (1H, m), 8.01–8.05 (1H, m), 8.14–8.20 (1H, m), 8.40–8.46 (1H, m), 8.48–8.51 (1H, m), 8.39–8.98 (2H, m).

[0741] 参考例E-59. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (1-フェネチル-1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

参考例E-57と同様の手法により、製造例62に記載の1-フェネチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒドおよびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(173mg, 1. 0mmol)から標記化合物(108mg, 0. 304mmol, 30. 4%)を微黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.96 (2H, t, J=7.6Hz), 4.03 (2H, t, J=7.6Hz), 4.31 (2H, d, J=5.6Hz), 5.96 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.14–7.28 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, d, J=8.0Hz), 8.50 (1H, s), 8.90 (1H, t, J=5.6Hz), 8.95–8.99 (1H, m).

[0742] 参考例E-60. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

製造例64に記載の(1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-イル)-メタノール(168mg, 0. 828mmol)、フタルイミド(130mg, 0. 869mmol)およびトリフェニル

ホスフイン(230mg, 0. 869mmol)のジクロロメタン溶液に、0°Cでジエチルアゾジカルボキシレート(154mg, 0. 869mmol)を滴下した後、室温で8分攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、無色油状物(100mg)を得た。この油状物(100mg)にエタノール(5mL)およびヒドラジン一水和物(0. 1mL)を加え、加熱還流下、15分攪拌した。反応液を室温に戻し、固体を濾去した後、溶媒を留去し、C-(1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-イル)メチルアミンを含有する油状物(80mg)を得た。この油状物(80mg)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッドから参考例Q-6と同様の手法により、標記化合物(31mg, 0. 086mmol)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.28 (2H, d, J=5.6Hz), 5.11 (2H, s), 5.86-5.89 (1H, m), 6.78-6.81 (1H, m), 6.88-6.91 (1H, m), 7.34-7.42 (5H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, d, J=8.0Hz), 8.49 (1H, s), 8.92-8.98 (2H, m).

[0743] 参考例E-61. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (1-フェニル-1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

参考例Q-6と同様の手法で、製造例74に記載のC-(1-フェニル-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン(150mg, 0. 87mmol)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(150mg, 0. 87mmol)から標記化合物(136mg, 0. 415mmol, 47. 8%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.42 (2H, d, J=5.6Hz), 6.28-6.31 (1H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.43-8.48 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=2.0Hz), 8.96 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.01 (1H, t, J=5.6Hz).

[0744] 参考例E-62. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (2-ベンジル-2H-テトラゾール-5-イルメチル)-アミド

製造例E-1に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド シアノメチルーアミド(

420mg, 2. 0mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド(15mL) 溶液に、アジ化ナトリウム(260mg, 4. 0mmol) および塩化アンモニウム(210mg, 4. 0mmol) を懸濁させ、100°Cで12時間攪拌した。得られたキノリン-6-カルボキシリックアシッド (2H-テトラゾール-5-イルメチル)アミドを含有する溶液の半分量の溶液にベンジルブロミド(0. 12mL, 1. 0mmol) および炭酸カリウム(400mg, 3. 0mmol) を加え、50°Cで20分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(20mg, 0. 058mmol)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.78 (2H, d, J=5.6Hz), 5.92 (2H, s), 7.34-7.43 (5H, m), 7.62 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.09 (1H, d, J=8.8Hz), 8.19 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.48 (1H, dd, J=1.2, 8.4Hz), 8.54 (1H, d, J=2.0Hz), 9.00 (1H, dd, J=1.2, 4.0Hz), 9.44 (1H, t, J=5.6Hz).

[0745] 参考例E-63. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (2-フェノキシーチアゾール-5-イルメチル)-アミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例117に記載のC-(2-フェノキシーチアゾール-5-イル)-メチルアミン(10mg, 50 μ mol) およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(11mg, 60 μ mol) から標記化合物(17mg, 46 μ mol, 91%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.55 (2H, d, J=5.7Hz), 7.23 (1H, s), 7.27-7.31 (3H, m), 7.45 (2H, dd, J=7.2, 8.8Hz), 7.59 (1H, dd, J=4.2, 8.8Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 8.46 (1H, d, J=7.1Hz), 8.5 (1H, d, J=1.8Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz), 9.39 (1H, t, J=5.7Hz).

[0746] 参考例E-64. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-シアノフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例17に記載のC-(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(200mg, 0. 703mmol) および6-キノリンカルボキシリックアシッド(123mg, 0. 703mmol) のテトラヒドロフラン(5mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(373mg, 0. 8

44mmol) およびトリエチルアミン(0. 2mL, 1. 41mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2イルメチル)-アミドおよび脱プロモ体の混合物(170mg, 55%)を無色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2イルメチル)-アミドおよび脱プロモ体の混合物(130mg, 0. 303mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5. 0mL)溶液に、ジンク シアニド(71mg, 0. 605mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(70mg, 0. 061mmol)を加え、100°Cで1時間攪拌し、140°Cで3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(25mg, 21%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.80(2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.49(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.68(1H, brs), 6.85(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.30-7.45(4H, m), 7.48(1H, dd,  $J=4.4, 8.4\text{Hz}$ ), 8.07(1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.24-8.27(1H, m), 8.35(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.99-9.01(1H, m).

[0747] 参考例E-65. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)アミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミンおよび6-キノリンカルボキシリックアシッドから標記化合物(100mg, 0. 265mmol, 29. 4%)を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.59 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.90-7.7.02 (3H, m), 7.39 (1H, ddd,  $J=8.0, 8.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.60(1H, dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.06(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=1.6, 8.8\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, s), 8.97(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 9.37(1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

[0748] 参考例E-66. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)アミド

フェノール(7g, 74mmol)のジメチルスルホキシド(40mL)溶液に水素化ナトリウム(3g, 74mmol, 60% in oil)を加え、室温で10分攪拌し、さらに5-ニトロチオフェン-2-カルバルデヒド(10g, 64mmol)を加え、15分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液で2回、水で3回洗浄した後、シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通し、酢酸エチルで溶出した。溶媒を減圧留去して、5-フェノキシチオフェン-2-カルバルデヒドを含有する黄色油状物(500mg)を得た。この油状物(500mg)を7Nアンモニア／メタノール溶液(30mL)に溶解し、ラネーニッケル(1.5g)を加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。セライトろ過してラネーニッケルを除去した後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール=4:1)で精製しC-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)メチルアミンを含む褐色油状物(40mg)を得た。

次いで、得られた油状物(40mg, 0.195mmol)および6-キノリンカルボキシリックアシッド(41mg, 0.234mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(100mg, 0.234mmol)およびトリエチルアミン(0.054mL, 0.39mmol)を加え、60°Cで30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄し、その有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3:1ついで1:1ついで酢酸エチル)にて精製した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテルを加え生成してきた固体を濾取し、標記化合物(40mg, 0.111mmol, 56.9%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.57 (2H, d, J=5.6Hz), 6.51 (1H, d, J=3.6Hz), 6.81 (1H, d, J=3.6Hz), 7.06-7.15 (3H, m), 7.23-7.40 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45 (1H, dd, J=1.6, J=8.0Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.36 (1H, t, J=5.6Hz).

[0749] 参考例E-67. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例28に記載のC-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミンおよび6-キノリンカルボキシリックアシッドから標記化合物(38mg, 0. 100mmol, 27. 8%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.57 (2H, d, J=6.0Hz), 6.49 (1H, d, J=3.6Hz), 6.80 (1H, d, J=3.6Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.17-7.24 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, J=8.8Hz), 8.45 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.36 (1H, t, J=6.0Hz).

[0750] 参考例E-68. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(4-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例E-66と同様の手法により得られたC-(5-(4-クロロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(70mg, 0. 29mmol)および6-キノリンカルボキシリックアシッド(51mg, 0. 29mmol)から標記化合物(87mg, 0. 22mmol, 76. 1%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.58 (2H, d, 5.6Hz), 6.55 (1H, d, J=4.0Hz), 6.83 (1H, d, J=4.0Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.38-7.45 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.4, 8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.46 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.4Hz), 9.36 (1H, t, J=5.6Hz).

[0751] 参考例E-69. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (4-(3-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例35に記載のC-(4-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(35mg, 0. 16mmol)および6-キノリンカルボキシリックアシッド(33mg, 0. 19mmol)から標記化合物(24mg, 0. 063mmol, 39. 7%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.63 (2H, d, J=6.0Hz), 6.83-6.97 (5H,

m), 7.38 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz), 7.60 (1H, dd, J=4.4, 8.0Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.47 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.53 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=2.0, 4.4Hz), 9.39 (1H, t, J=6.0Hz).

[0752] 参考例E-70. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例Q-6と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(46mg, 0.27mmol)および製造例42に記載のC-(5-ベンジル-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(54mg, 0.27mmol)から標記化合物(40mg, 0.111mmol, 41.3%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.04 (2H, s), 4.57 (2H, d, J=5.6Hz), 6.71 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, d, J=3.6Hz), 7.14-7.30 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.44 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 8.49 (1H, d, J=2.0Hz), 8.96 (1H, dd, J=2.0, 4.0Hz), 9.29 (1H, t, J=5.6Hz).

[0753] 参考例E-71. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-クロロ-ベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例45に記載のC-(5-(3-クロロ-ベンジル)-2-イル)-メチルアミン(50mg, 0.21mmol)および6-キノリンカルボキシリックアシッド(40mg, 0.23mmol)から標記化合物(73mg, 0.18mmol, 85.7%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.07 (2H, s), 4.58 (2H, d, J=5.2Hz), 6.74 (1H, d, J=2.4Hz), 6.84 (1H, d, J=2.4Hz), 7.17-7.34 (4H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.05 (1H, d, J=8.4Hz), 8.14 (1H, d, J=8.4Hz), 8.44 (1H, d, J=8.4Hz), 8.49 (1H, s), 8.95 (1H, d, J=4.0Hz), 9.30 (1H, t, J=5.2Hz).

[0754] 参考例E-72. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロ-ベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例A-146と同様の手法を用いて、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(43mg, 0.248mmol)および製造例53に記載の5-(3-フルオロ-ベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド(50mg, 0.226mmol)から標記化合物(75mg, 0.19)

9mmol, 80. 2%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.08 (2H, s), 4.58 (2H, d, J=5.6Hz), 6.74 (1H, d, J=3.2Hz), 6.85 (1H, d, J=3.2Hz), 6.98–7.10 (3H, m), 7.28–7.35 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.44 (1H, d, J=8.0Hz), 8.49 (1H, d, J=1.6Hz), 8.95–8.99 (1H, m), 9.30 (1H, t, J=5.6Hz).

[0755] 参考例E-73. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(5-メチル-チオフェン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例67に記載の(5-(5-メチル-チオフェン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル)-メタノール(640mg, 2.86mmol)、フタルイミド(420mg, 2.86mmol)およびトリフェニルホスフィン(750mg, 2.86mmol)のテトラヒドロフラン(7mL)溶液に、0°Cでジエチルアゾジカルボキシレート(500mg, 2.86mmol)を滴下し、ついで室温で15分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、シリカゲルを加え溶媒を減圧濃縮し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)にて精製した。溶媒を減圧留去し褐色固体(360mg, 1.02mmol, 35.6%)を得た。

得られた固体(360mg)にエタノール(5mL)およびヒドラジン一水和物(180mg, 3.06mmol)を加え、90°Cで20分攪拌した。室温に戻し固体を濾去し、C-5-(5-メチル-チオフェン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン含有する淡黄色油状物(200mg, 0.896mmol, 89.6%)を得た。この油状物(200mg, 0.896mmol)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(160mg, 0.896mmol)から参考例Q-6と同様の手法によって、標記化合物(101mg, 0.267mmol, 29.8%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.35 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.61 (2H, d, J=5.6Hz), 6.58–6.62 (1H, m), 6.69 (1H, d, J=3.2Hz), 6.75 (1H, d, J=3.2Hz), 6.86 (1H, d, J=3.2Hz), 7.61 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 8.18 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.47 (1H, d, J=8.4Hz), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97–9.01 (1H, m), 9.34 (1H, t, J=5.6Hz).

[0756] 参考例E-74. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例E-73と同様の手法を用いて、製造例70に記載の(5-(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル)-メタノール(210mg, 1.0mmol)から標記化合物(3.0mg, 0.008mmol)を褐色油状物として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.18 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.61 (2H, d, J=5.6Hz), 5.94 (1H, d, J=3.2Hz), 6.03 (1H, d, J=3.2Hz), 6.74 (1H, d, J=3.2Hz), 6.87 (1H, d, J=3.2Hz), 7.61 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.07 (1H, d, J=8.4Hz), 8.17 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.47 (1H, dd, J=2.0, 4.0Hz), 8.52 (1H, d, J=1.6Hz), 8.98 (1H, dd, J=2.0, 4.0Hz), 9.33 (1H, t, J=5.6Hz).

[0757] 参考例E-75. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-ベンゾフラン-2-イルメチル-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例E-73と同様の手法を用いて、製造例72に記載の(5-ベンゾフラン-2-イルメチル-チオフェン)-メタノールから標記化合物(55mg, 0.13mmol)を白色固体として得た。

H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.31 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=5.6Hz), 6.68 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=3.6Hz), 6.91 (1H, d, J=3.6Hz), 7.16-7.26 (2H, m), 7.46-7.64 (3H, m), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.44-8.48 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.96-9.00 (1H, m), 9.34 (1H, t, J=5.6Hz).

[0758] 参考例E-76. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-ベンジルオキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例81に記載の5-ベンジルオキシ-チオフェン-2-カルボニトリル(30mg, 0.14mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(21mg, 0.557mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物にフッ化ナトリウム(240mg, 5.72mmol)を加え、2時間攪拌した後、氷冷下10%含水テトラヒドロフラン(2mL)を加えた。反応混合物をセライト濾過し、ろ液を濃縮しC-(5-ベンジルオキシ-チオフェン-2-イル)メチルアミン(32mg, 0.147mmol)を粗生成物として得た。このものおよびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(26mg, 0.15mmol)から

参考例H-1と同様の方法にて標記化合物(3mg, 0.008mmol, 5.4%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.74 (2H, d, J=4.4Hz), 5.09 (2H, s), 6.15 (1H, d, J=4.0Hz), 6.52–6.62 (1H, m), 6.71 (1H, d, J=4.0Hz), 7.32–7.47 (5H, m), 7.50 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.07 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.18 (1H, d, J=8.8Hz), 8.27 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.34 (1H, d, J=2.0Hz), 9.02 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz).

- [0759] 参考例E-77. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例E-24と同様の手法により、参考例A-73に記載のC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(30mg, 0.13mmol)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(22mg, 0.13mmol)から標記化合物(9.53mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 395.35(MH<sup>+</sup>)

- [0760] 参考例E-78. 6-キノリンカルボキシリックアシッド (5-(2-メチルプロペニル)チオフェン-2-イルメチル)アミド

参考例E-49と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド(15mg, 0.083mmol)および製造例145に記載のC-(5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(14mg, 0.083mmol)から標記化合物(15mg, 0.0466mmol, 56.1%)を白色固形物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.91(3H, s), 1.96(3H, s), 4.83(2H, d, J=5.2Hz), 6.33(1H, s), 6.62(1H, t, J=5.2Hz), 6.75(1H, d, J=3.6Hz), 6.96(1H, d, J=3.6Hz), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz).

- [0761] 参考例E-79. キノリン-6-カルボキシリック アシッド (5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.55 (2H, d, J=6.0Hz), 6.47 (1H, d, J=4.0Hz), 6.78 (1H, d, J=3.6Hz), 7.16–7.26 (3H, m), 7.32–7.39 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, J=8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, dd, J=2.0, J=8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=8.0

Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.95–8.98 (1H, m), 9.35 (1H, t, J=6.0Hz).

[0762] 参考例E-80. キノリン-6-カルボキシリック アシッド (5-ピリジン-2-イルメチル-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.20 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=5.6Hz), 6.77 (1H, d, J=3.2Hz), 6.86 (1H, d, J=3.2Hz), 7.22 (1H, dd, J=5.2, J=7.6Hz), 7.31 (1H, d, J=7.6Hz), 7.61 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 7.71 (1H, ddd, J=1.6, J=7.6, J=7.6Hz), 8.07 (1H, d, J=8.0Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, J=8.0Hz), 8.42–8.51 (2H, m), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.98 (1H, dd, J=1.2, J=4.0Hz), 9.32 (1H, t, J=5.6Hz).

[0763] 参考例E-81. キノリン-6-カルボキシリック アシッド (5-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルメチル-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.97 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=6.0Hz), 5.95 (2H, s), 6.69–6.75 (2H, m), 6.78–6.87 (3H, m), 7.61 (1H, dd, J=4.4, J=8.4Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, J=8.8Hz), 8.46 (1H, dd, J=1.6, J=8.4Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.98 (1H, dd, J=1.6, J=4.4Hz), 9.31 (1H, t, J=6.0Hz).

[0764] 参考例E-82. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-ヒドロキシフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例18に記載のC-(5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(180mg, 0. 578mmol)および6-キノリンカルボキシリックアシッド(100mg, 0. 578mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(307mg, 0. 694mmol)およびトリエチルアミン(0. 16mL, 1. 16mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド(73mg, 27%)を淡黄色固体として得た。

得られたキノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド(73mg, 0. 156mmol)にトリフルオロ

酢酸(1. 0mL)およびチオアニソール(100  $\mu$  l)を加え、室温で30分攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール系)で精製し、標記化合物(47mg, 80%)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.73(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.39(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.59—6.62(2H, m), 6.64—6.67(1H, m), 6.74(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.83(1H, brs), 7.17(1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.49(1H, dd,  $J=4.4, 8.4\text{Hz}$ ), 8.05(1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 8.14(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.24—8.26(1H, m), 8.33(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.98—8.99(1H, m).

[0765] 参考例F-1. シンノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例F-4に記載のシンノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル(1.6mg, 0. 085mmol)のエタノール(1mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(0. 7mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えpHを4に調整し、トルエンを加え、減圧濃縮した。得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液に製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(17mg, 0. 085mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(48mg, 0. 108mmol)およびトリエチルアミン(24  $\mu$  l, 0. 172mmol)を加え、室温にて14時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(4. 4mg, 0. 0093mmol, 11%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 356.44 ( $\text{MH}^+$ )

[0766] 参考例G-1. イソキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、製造例G-1に記載のイソキノリン-6-カルボキシリックアシッド(5mg, 0. 0289mmol)および製造例4に記載の3-フェノキシベン

ジルアミン(6mg, 0. 0289mmol)から標記化合物(3. 4mg, 33%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm) : 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.57(1H, brs), 6.94–6.96(1H, m), 7.02–7.04(3H, m), 7.11–7.15(2H, m), 7.32–7.37(3H, m), 7.72–7.74(1H, m), 7.96–7.98(1H, m), 8.05–8.07(1H, m), 8.26(1H, s), 8.61–8.62(1H, m), 9.32–9.33(1H, m).

[0767] 参考例H-1. キナゾリン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例H-3で得られたキナゾリン-6-カルボキシリックアシッド(9mg, 0. 052mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液に、製造例4記載の3-フェノキシベンジルアミン(11mg, 0. 052mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(28mg, 0. 062mmol)およびトリエチルアミン(17 μl, 0. 125mmol)を加え、室温にて2日間攪拌した。

反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(11mg, 0. 031mmol, 50%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) : 4.62 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 6.98 (2H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 7.09 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J=7.6, 8.0Hz), 7.15 (1H, d, J=7.6Hz), 7.29–7.35 (3H, m), 8.10 (1H, d, J=8.8Hz), 8.40 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.57 (1H, d, J=2.0Hz), 9.32 (1H, s), 9.61 (1H, s).

[0768] 参考例I-1. キノキサリン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例I-1に記載のキノキサリン-6-カルボキシリックアシッド(15mg, 0. 063mmol)および製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(13mg, 0. 063mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(36mg, 0. 069mmol)およびトリエチルアミン(19 μl, 0. 14mmol)を加え、室温にて24時間攪拌した。

反応混合物を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水

系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(12mg, 0. 025mmol, 40%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 356.37(MH<sup>+</sup>)

[0769] 参考例J-1. [1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例J-7に記載の[1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル(8. 1mg, 0. 040mmol)、水酸化リチウム 一水和物(3. 4mg, 0. 080mmol)にテトラヒドロフラン(1mL)、メタノール(0. 1mL)および水(0. 1mL)を加え、50°Cで1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣および3-フェノキシベンジルアミン(5. 0mg, 0. 025mmol)を、参考例Q-6と同様の手法により反応させ、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(3. 7mg, 0. 0079mmol, 20%)を得た。

MS m/e (ESI) 356.3 (MH<sup>+</sup>)

[0770] 参考例K-1. 2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

参考例H-1と同様の手法により、製造例K-2に記載の2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-カルボキシリックアシッド(15mg, 0. 085mmol)および製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(17mg, 0. 085mmol)から標記化合物(22mg, 0. 061mmol, 72%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CD3OD) δ (ppm) : 2.66 (3H, s), 4.56 (2H, s), 6.80-7.15 (6H, m), 7.22-7.78 (3H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.81-7.86 (1H, m), 8.00-8.04 (1H, m), 9.08(1H, brs).

[0771] 参考例L-1. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-イルメチル)-アミド

参考例H-1と同様の手法(ただし、反応温度のみ60°Cに変更した)により、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(188mg, 1. 05mmol)および製造例84に記載のC-(5-(3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン(23. 6mg, 1. 15mmol)から標記化合物(290mg, 0. 791mmol, 76%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.96 (2H, s), 4.43 (2H, d, J=5.2Hz), 6.06

(1H, d, J=3.2Hz), 6.20 (1H, d, J=3.2Hz), 7.00–7.09 (3H, m), 7.29–7.36 (1H, m), 7.99 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.12 (1H, d, J=8.4Hz), 8.64 (1H, d, J=1.6Hz), 9.07 (1H, t, J=5.2Hz), 9.51 (1H, s).

[0772] 参考例L-2. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド

参考例E-8と同様の手法を用いて、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(42mg, 0. 234mmol)および製造例1に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(50mg, 0. 234mmol)から標記化合物(41mg, 47%)を白色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.62(2H, d, J=5.2Hz), 5.08(2H, s), 6.40(1H, brs), 6.98(2H, d, J=8.8Hz), 7.30–7.35(3H, m), 7.37–7.45(4H, m), 7.85–7.88(1H, m), 8.16(1H, d, J=8.4Hz), 8.49(1H, d, J=1.6Hz), 9.11(1H, s).

[0773] 参考例L-3. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(33mg, 0. 167mmol)およびベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(30mg, 0. 167mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(89mg, 0. 20mmol)およびトリエチルアミン(28 μl, 0. 20mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(37mg, 62%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.68(2H, d, J=6.0Hz), 6.50(1H, brs), 6.94(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.02–7.04(3H, m), 7.11–7.15(2H, m), 7.31–7.37(3H, m), 7.88(1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.18(1H, d, J=8.8Hz), 8.49(1H, d, J=1.6Hz), 9.13(1H, s).

[0774] 参考例L-4. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド 4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミド

製造例6に記載の4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン(129mg, 0. 558mmol)およびベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(100mg, 0. 558mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリ

ス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(296mg, 0. 670mmol)およびトリエチルアミン(93  $\mu$ l, 0. 670mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(148mg, 68%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.64(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.08(2H, s), 6.42(1H, brs), 6.97(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.02(1H, td,  $J=2.8, 8.4\text{Hz}$ ), 7.15–7.21(2H, m), 7.31–7.38(3H, m), 7.88(1H, dd,  $J=1.6\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.50(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 9.12(1H, s).

[0775] 参考例L-5. N-ベンゾチアゾール-6-イル-2-(3-フェノキシフェニル)-アセタミド

参考例L-4と同様の手法により、6-アミノベンゾチアゾール(50mg, 3. 33mmol)および3-フェノキシフェニルアセティックアシッド(76mg, 3. 33mmol)から標記化合物(118mg, 95%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.75(2H, s), 6.97–7.22(6H, m), 7.31(1H, brs), 7.34–7.40(4H, m), 8.01(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.50(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.91(1H, s).

[0776] 参考例L-6. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)アミド

参考例Q-6と同様の手法により、ベンゾトリアゾール-6-カルボキシリックアシッド(96mg, 0. 54mmol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(120mg, 0. 54mmol)から標記化合物(100mg, 0. 26mmol, 48. 2%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.57 (2H, d, 5.6Hz), 6.58 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.89–7.00 (3H, m), 7.39 (1H, ddd,  $J=8.0, 8.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, dd,  $J=1.6, 8.8\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.66 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 9.27 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.51 (1H, s).

[0777] 参考例L-7. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例Q-6と同様の手法により、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(87mg, 0.49mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)-メチルアミン(100mg, 0.49mmol)から標記化合物(97mg, 0.265mmol, 54.0%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.55 (2H, d, J=5.6Hz), 6.49 (1H, d, J=3.6Hz), 6.79 (1H, d, J=3.6Hz), 7.05-7.15 (3H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.99 (1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, d, J=1.6Hz), 9.25 (1H, t, J=5.6Hz), 9.51 (1H, s).

[0778] 参考例L-8. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-クロロ-ベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例Q-6と同様の手法により、製造例45に記載のC-(5-(3-クロロ-ベンジル-2-イル)-メチルアミン(80mg, 0.34mmol)およびベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(66mg, 0.37mmol)から標記化合物(64mg, 0.16mmol, 47.2%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.06 (2H, s), 4.56 (2H, d, J=5.6Hz), 6.74 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, d, J=3.6Hz), 7.18-7.34 (4H, m), 7.98 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.12 (1H, d, J=8.8Hz), 8.64 (1H, d, J=2.0Hz), 9.21 (1H, t, J=5.6Hz), 9.51 (1H, s).

[0779] 参考例L-9. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-クロロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)アミド

参考例E-24と同様の手法により、参考例A-73に記載のC-(5-(3-クロロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(30mg, 0.13mmol)およびベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(22mg, 0.13mmol)から標記化合物(7.28mg)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 401.32(MH<sup>+</sup>)

[0780] 参考例L-10. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド (5-(2-フルオロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例A-75と同様の手法により、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(27.4mg, 0.15mmol)および製造例161に記載のC-(5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(33.5mg, 0.15mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(10.7mg, 0.021mmol, 14.3%)を褐色油状物として得た。

MS m/e (ESI) 385(MH<sup>+</sup>)

[0781] 参考例L-11. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド ((5-(3-シアノフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例17に記載のC-(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(141mg, 0.496mmol)およびベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド(89mg, 0.496mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(26.3mg, 0.595mmol)およびトリエチルアミン(0.14mL, 0.992mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミドおよび脱プロモ体の混合物(120mg, 53%)を黄色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミドおよび脱プロモ体の混合物(1.20mg, 0.269mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3.0mL)の溶液に、ジンクアニド(63mg, 0.538mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(62mg, 0.054mmol)を加え、140°Cで14時間攪拌し、140°Cで3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒去後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(6.2mg, 6%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.78(2H, d, J=6.0Hz), 6.48(1H, d, J=4.0Hz),

6.57(1H, brs), 6.83(1H, d, J=4.0Hz), 7.30(1H, s), 7.32–7.35(1H, m), 7.39–7.43(2H, m), 7.90(1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.19(1H, d, J=8.8Hz), 8.51(1H, d, J=1.6Hz), 9.13(1H, s).

[0782] 参考例M-1. ベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール-5-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、ベンゾ-2, 1, 3-チアジアゾール-5-カルボキシリックアシッド メチルエステルの水酸化ナトリウムによる加水分解で得られた2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-5-カルボキシリックアシッド(30mg, 0. 167mmol)および製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(33mg, 0. 167mmol)から標記化合物(43mg, 71%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ) δ (ppm) : 4.67(2H, d, J=6.0Hz), 6.65(1H, brs), 6.94(1H, dd, J=2.4Hz, 8.4Hz), 7.01–7.03(3H, m), 7.10–7.14(2H, m), 7.30–7.36(3H, m), 8.01–8.07(2H, m), 8.37(1H, s).

[0783] 参考例O-1. 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例O-2に記載の2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド(15mg, 91 μ mol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(19mg, 91 μ mol)から標記化合物(15mg, 43 μ mol, 47%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ ) δ (ppm) : 2.99 (2H, t, J=9.0Hz), 3.53 (2H, t, J=8.6Hz), 4.46 (2H, d, J=6.0Hz), 6.49 (1H, d, J=3.8Hz), 6.74 (1H, d, J=3.7Hz), 7.00 (1H, s), 7.09 (2H, d, J=8.6Hz), 7.14 (1H, t, J=7.5Hz), 7.38 (2H, t, J=7.5Hz), 7.63 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.71–8.77 (1H, m).

[0784] 参考例P-1. フロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例T-2と同様の手法により、製造例P-4に記載のフロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド エチルエステル(33mg, 0. 17mmol)からフロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド(31mg)をリチウム塩として得た。

得られたプロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド(31mg)のリチウム塩(17mg)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(23mg, 0. 11mmol)から標記化合物(28mg, 80 μ mol, 79%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.57 (2H, d, J=5.9Hz), 6.52 (1H, d, J=3.8Hz), 6.82 (1H, d, J=3.7Hz), 7.09-7.17 (4H, m), 7.39 (2H, t, J=8.4Hz), 8.21 (1H, d, J=2.6Hz), 8.58 (1H, d, J=2.2Hz), 8.79 (1H, d, J=2.2Hz), 9.34 (1H, t, J=6.0Hz).

[0785] 参考例Q-1. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-ベンジル-フラン-2-イルメチル)-アミド

製造例39に記載の5-ベンジル-フラン-2-カルバルデヒド(2. 5g, 13mmol)に7Nアンモニア/メタノール(40mL)およびラネーニッケル(3g)を加え、水素雰囲気下、室温にて22時間攪拌した。セライトろ過して触媒を除去した後、溶媒を減圧留去してC-(5-ベンジル-フラン-2-イル)メチルアミン(1. 6g, 8. 6mmol, 65. 8%)を得た。

得られたC-(5-ベンジル-フラン-2-イル)メチルアミン(200mg, 1. 07mmol)およびイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(170mg, 1. 07mmol)を用いて、参考例Q-6と同様の手法により標記化合物(150mg, 0. 45mmol, 45. 3%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.92 (2H, s), 4.41 (2H, d, J=5.2Hz), 6.01 (1H, d, J=2.4Hz), 6.19 (1H, d, J=2.4Hz), 7.16-7.30 (5H, m), 7.56-7.66 (3H, m), 8.03 (1H, s), 9.00 (1H, t, J=5.2Hz), 9.10 (1H, s).

[0786] 参考例Q-2. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-イルメチル)-アミド

参考例H-1と同様の手法(ただし、反応温度のみ60°Cに変更した)により、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(188mg, 1. 16mmol)および製造例84に記載のC-(5-(3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン(286mg, 1. 39mmol)から標記化合物(363mg, 1. 04mmol, 90%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.97 (2H, s), 4.42 (2H, d, J=5.2Hz), 6.07

(1H, d, J=3.2Hz), 6.21 (1H, d, J=3.2Hz), 7.00–7.08 (3H, m), 7.29–7.37 (1H, m), 7.56–7.66 (3H, m), 8.04 (1H, s), 9.01 (1H, t, J=5.2Hz), 9.10 (1H, dd, J=1.2, 1.6Hz).

[0787] 参考例Q-3. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド

参考例E-8と同様の手法を用いて、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(100mg, 0.617mmol)および製造例1に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(132mg, 0.617mmol)から標記化合物(121mg, 55%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.59(2H, d, J=5.6Hz), 5.07(2H, s), 6.44(1H, brs), 6.96–6.98(2H, m), 7.27–7.30(3H, m), 7.33–7.44(5H, m), 7.59–7.61(1H, m), 7.65–7.66(1H, m), 7.69–7.70(1H, m), 8.83–8.84(1H, m).

[0788] 参考例Q-4. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

参考例L-3と同様の手法を用いて、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(30mg, 0.185mmol)および製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミン(37mg, 0.185mmol)から標記化合物(22mg, 35%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.64(2H, d, J=5.6Hz), 6.60(1H, brs), 6.92–6.94(1H, m), 7.00–7.02(3H, m), 7.08–7.14(2H, m), 7.30–7.41(4H, m), 7.59–7.61(1H, m), 7.69(1H, s), 7.69–7.70(1H, m), 8.83(1H, s).

[0789] 参考例Q-5. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド 4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミド

参考例L-4と同様の手法により、製造例6に記載の4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン(87mg, 0.376mmol)およびイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(61mg, 0.376mmol)から標記化合物(64mg, 45%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.60(2H, d, J=5.6Hz), 5.07(2H, s), 6.44(1H,

brs), 6.96(2H, d, J=8.8Hz), 7.02(1H, dt, J=2.4, 8.4Hz), 7.15(1H, d, J=9.6Hz), 7.19(1H, d, J=8.4Hz), 7.30(2H, d, J=8.4Hz), 7.32–7.40(2H, m), 7.61(1H, d, J=9.6Hz), 7.67(1H, s), 7.70(1H, s), 8.84(1H, s).

[0790] 参考例Q-6. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イルメチル)アミド

イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(87mg, 0. 54mmol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(120mg, 0. 54mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(240mg, 0. 54mmol)およびトリエチルアミン(0. 15mL, 1. 08mmol)を加え、80°Cで40分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(90mg, 0. 25mmol, 45. 4%)を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.55 (2H, d, J=5.6Hz), 6.58 (1H, d, J=4.0Hz), 6.83 (1H, d, J=4.0Hz), 6.90–7.00 (3H, m), 7.40 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz), 7.57–7.66 (3H, m), 8.04 (1H, s), 9.12 (1H, d, J=0.8Hz), 9.20 (1H, t, J=5.6Hz).

[0791] 参考例Q-7. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例Q-6と同じ手法により、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(80mg, 0. 49mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)メチルアミン(100mg, 0. 49mmol)から標記化合物(160mg, 0. 458mmol, 93. 5 %)を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.53 (2H, d, J=5.6Hz), 6.50 (1H, d, J=4.0Hz), 6.79 (1H, d, J=4.0Hz), 7.04–7.15 (3H, m), 7.32–7.40 (2H, m), 7.56–7.66 (3H, m), 8.03 (1H, s), 9.08–9.13 (1H, m), 9.19 (1H, t, J=5.6Hz).

[0792] 参考例Q-8. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例167に記載のC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(104mg, 0.434mmol)とイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(77mg, 0.477mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液に室温でベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(250mg, 0.564mmol)とトリエチルアミン(181 μL)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=40/1)で精製し、標記化合物(149mg, 89%)を白色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.55(2H, d, J=5.3Hz), 6.59(1H, dd, J=1.1, 3.7Hz), 6.83(1H, d, J=3.7Hz), 7.06(1H, dd, J=1.1, 8.2Hz), 7.13(1H, s), 7.20(1H, d, J=8.1Hz), 7.40(1H, t, 8.1Hz), 7.58-7.64(3H, m), 8.05(1H, s), 9.12(1H, s), 9.23(1H, t, J=5.5Hz).

[0793] 参考例R-1. 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例R-7に記載の1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド(15mg, 93 μ mol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(19mg, 93 μ mol)から標記化合物(22mg, 63 μ mol, 68%)を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 350.26(MH<sup>+</sup>)

[0794] 参考例R-2. 6-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例R-2に記載の6-アミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド エチルエステル(95mg, 0.46mmol)のエタノール(10mL)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(5mL, 5mmol)を加え、3時間、油浴98°Cにて加熱した。反応液を放冷後、反応液が1/3になるまで濃縮し、1N塩酸で中和してさらに濃縮し

た。得られた粗生成物をN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)に懸濁させ、トリエチルアミン(0. 096mL, 0. 69mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(153mg, 0. 35mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(71mg, 0. 35mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(31mg, 0. 085mmol, 18. 5%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.49 (2H, d, J=5.6Hz), 6.24 (1H, dd, J=2.0, 3.6Hz), 6.50 (1H, d, J=4.0Hz), 6.78 (1H, d, J=4.0Hz), 6.80 (2H, brs), 7.04 (1H, dd, J=2.0, 3.2Hz), 7.07-7.16 (3H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.91-8.95 (1H, m), 11.0(1H, brs).

[0795] 参考例S-1. ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシ-ベンジルアミド

製造例S-4に記載の1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン(44mg, 0. 37mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、水素化ナトリウム(18mg, 0. 45mmol, 60% in oil)を加えて、室温で30分攪拌した。次に、製造例75記載の(4-フェノキシ-ベンジル)-カルバミックアシッド フェニルエステル(143mg, 0. 45mmol)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応終了後、飽和食塩水に反応液を注ぎ、酢酸エチルで抽出して濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(11mg, 0. 032mmol, 8. 7%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.16 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.49 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.56 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 6.65-6.73 (3H, m), 6.77-6.85 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J=4.4, 8.0 Hz), 7.01-7.06 (3H, m), 7.85 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.10-8.17 (2H, m), 8.58 (1H, t, J=6.0 Hz).

[0796] 参考例T-1. 6-アミノ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例T-6に記載の6-アミノ-チエノ[2, 3-

—b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド(20mg, 0.10mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)-メチルアミン(21mg, 0.10mmol)から標記化合物(30mg, 78 μ mol, 76%)を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 382.35(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 6.52 (1H, d, J=3.7Hz), 6.81 (1H, d, J=3.7Hz), 7.09-7.19 (6H, m), 7.33 (1H, dd, J=1.1, 5.9Hz), 7.39 (2H, t, J=8.6Hz), 8.34 (1H, s), 9.21 (1H, m).

[0797] 参考例T-2. チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例T-10に記載のチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル(4.0mg, 21 μ mol)、水酸化リチウム 一水和物(0.9mg, 21 μ mol)をテトラヒドロフラン(0.5mL)、メタノール(50 μ l)および水(50 μ l)の混合溶媒に溶解し、加熱還流下、1時間加熱した。反応溶液を室温まで冷却後、減圧留去し、チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッドをリチウム塩として得た。

続いて、得られたチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッドのリチウム塩、製造例26に記載のC-(5-フェノキシーチオフェン-2-イル)-メチルアミン(4.7mg, 23 μ mol)、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(14mg, 32 μ mol)およびトリエチルアミン(9 μ l, 63 μ mol)をN, N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(3.0mg, 8.2 μ mol, 40%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.75 (2H, d, J=5.2Hz), 6.40 (1H, d, J=3.6Hz), 6.77 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=3.2Hz), 7.08-7.12 (3H, m), 7.30-7.34 (3H, m), 7.62 (1H, d, J=6.4Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.92 (1H, d, J=2.0Hz).

[0798] 参考例U-1. 5-アミノ-チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(5-フェノキシーチオフェン-2-イルメチル)-アミド

参考例A-26と同様の手法により、製造例U-4に記載の5-アミノ-チエノ[3, 2-

—b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド(50mg, 0.26mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(53mg, 0.26mmol)から標記化合物(85mg, 0.22mmol, 87%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.52 (2H, d, J=5.7Hz), 6.52 (1H, d, J=3.7Hz), 6.82 (1H, d, J=3.8Hz), 6.99 (2H, s), 7.10 (2H, d, J=7.5Hz), 7.15 (1H, t, J=7.3Hz), 7.18 (1H, d, J=5.5Hz), 7.39 (2H, dd, J=7.3, 8.8Hz), 8.08 (1H, d, J=5.5Hz), 8.49 (1H, s), 9.17 (1H, t, J=5.5Hz).

[0799] 参考例U-2. チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例T-10と同様の手法により、製造例U-2に記載のトリフルオロメタンスルホニックアシッド 6-((5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イルエステル(11mg, 21 μ mol)から標記化合物(7mg, 19 μ mol, 89%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.57 (2H, d, J=5.7Hz), 6.50 (1H, d, J=3.7Hz), 6.81 (1H, d, J=3.7Hz), 7.08 (2H, d, J=8.1Hz), 7.12 (1H, t, J=7.5Hz), 7.36 (2H, t, J=7.7Hz), 7.62 (1H, d, J=5.7Hz), 8.31 (1H, d, J=5.5Hz), 8.90 (1H, s), 9.08 (1H, d, J=2.0Hz), 9.32-9.38 (1H, m).

[0800] 参考例V-1. 1H-インドール-5-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

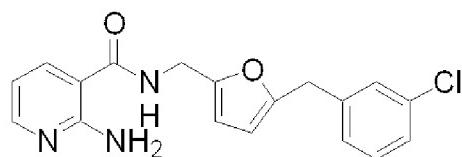
参考例H-1と同様の手法により、1H-インドール-5-カルボキシリックアシッドおよび製造例4に記載の3-フェノキシベンジルアミンから標記化合物を得た。

MS m/e(ESI) 343.15(MH<sup>+</sup>)

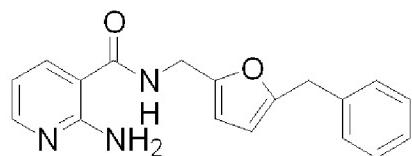
[0801] 以上の参考例において得られた代表的化合物の構造式を以下の表2～表5に示す。

[0802] [表2]

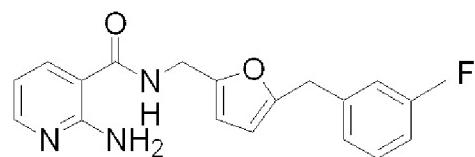
参考例 A - 4



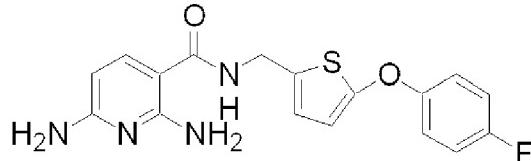
参考例 A - 5



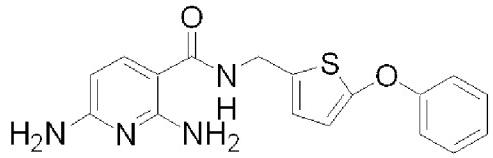
参考例 A - 6



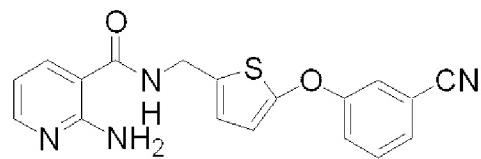
参考例 A - 5 3



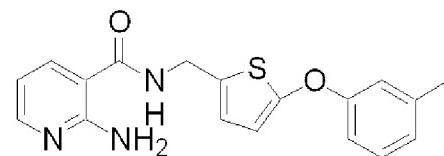
参考例 A - 5 4



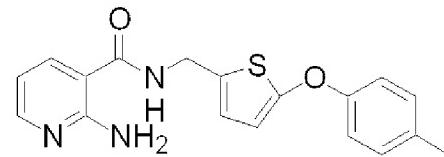
参考例 A - 6 2



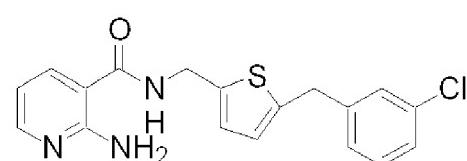
参考例 A - 6 4



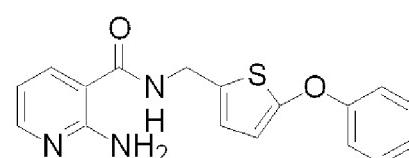
参考例 A - 6 5



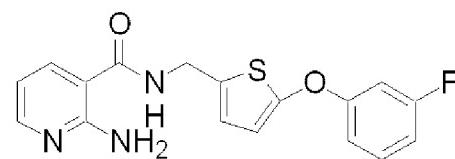
参考例 A - 6 6



参考例 A - 6 7

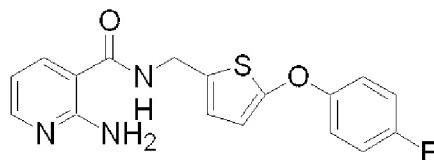


参考例 A - 6 8



[0803] [表3]

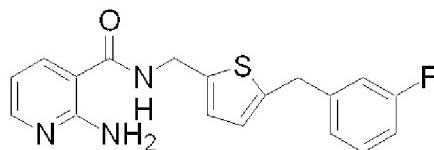
参考例 A - 6 9



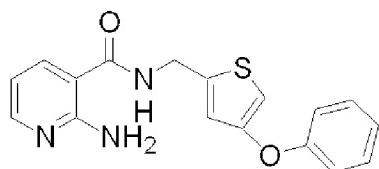
参考例 A - 7 0



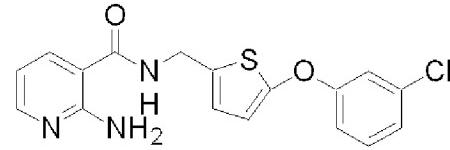
参考例 A - 7 1



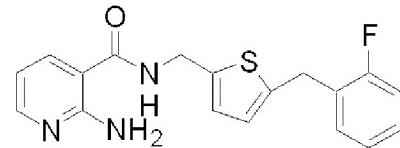
参考例 A - 7 2



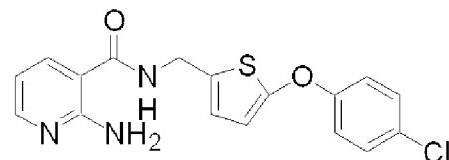
参考例 A - 7 3



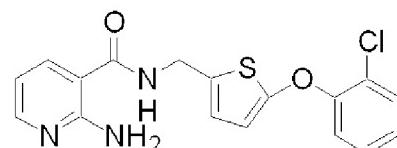
参考例 A - 7 4



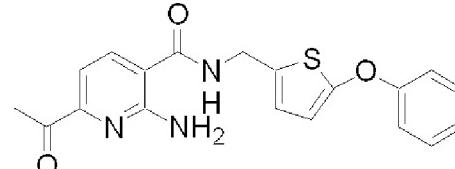
参考例 A - 7 5



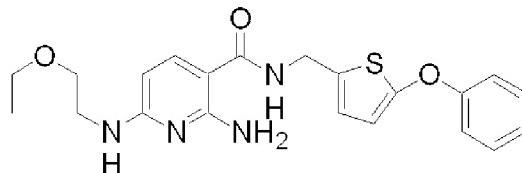
参考例 A - 7 6



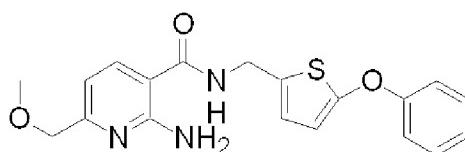
参考例 A - 9 8



参考例 A - 1 0 5



参考例 A - 1 1 9



参考例 A - 1 2 2

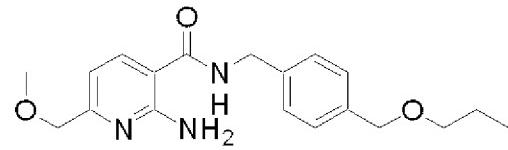


[0804] [表4]

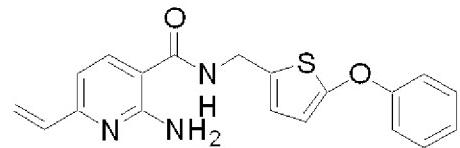
参考例 A-123



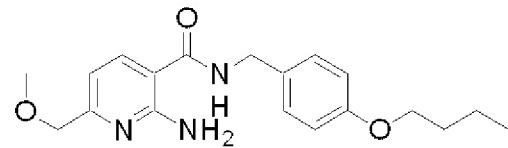
参考例 A-183



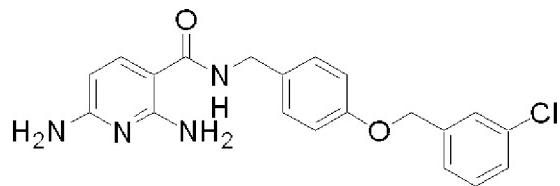
参考例 A-168



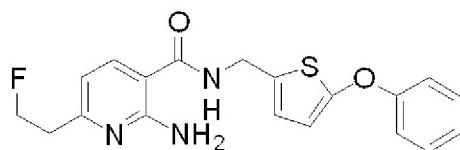
参考例 A-188



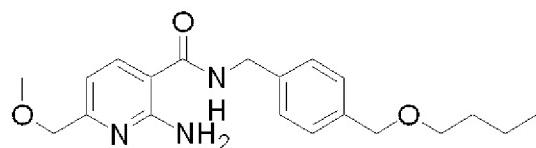
参考例 A-173



参考例 A-177

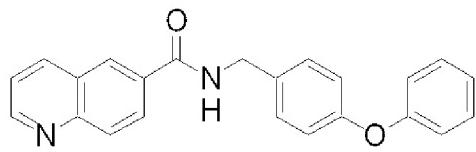


参考例 A-182

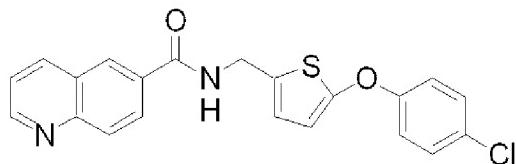


[0805] [表5]

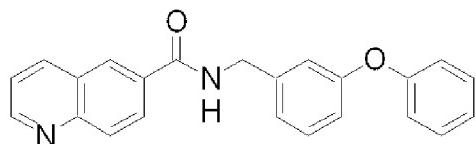
参考例 E-10



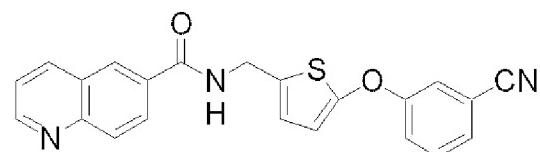
参考例 E-6 8



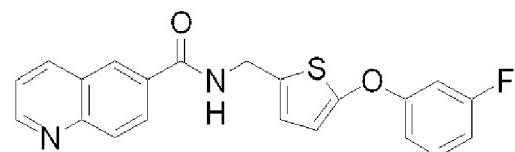
参考例 E-11



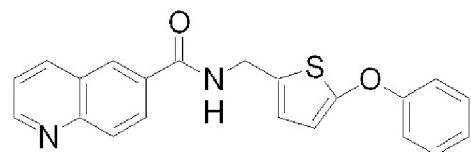
参考例 E-6 4



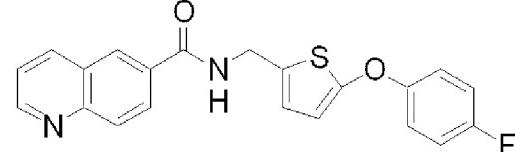
参考例 E-6 5



参考例 E-6 6



参考例 E-6 7



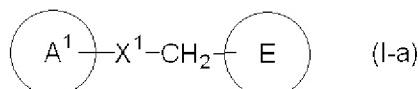
### 産業上の利用可能性

[0806] 本発明に係るヘテロ環化合物(I-a)もしくはその塩またはそれらの水和物は、抗マラリア剤として極めて有用である。

## 請求の範囲

[1] 式

[化1]



[式中、 $\text{A}^1$ は、3-ピリジル基または6-キノリル基を意味する；  
 $\text{X}^1$ は、式 $-\text{C}(=\text{Y}^1)-\text{NH}-$ で表される基を意味する；  
 $\text{Y}^1$ は、酸素原子を意味する；  
 $\text{E}$ は、フリル基、チエニル基またはフェニル基を意味する；  
ただし、 $\text{A}^1$ は、以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、 $\text{E}$ は、以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗マラリア剤。

[置換基群a-1]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール基、5~10員ヘテロ環式基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキリデン $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、5~10員ヘテロ環 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニルオキシ基、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニルオキシ基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルコキシ基、 $\text{C}_{6-10}$ アリールオキシ基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、5~10員ヘテロ環 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニルチオ基、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニルチオ基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルチオ基、 $\text{C}_{6-10}$ アリールチオ基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基、5~10員ヘテロ環 $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基、モノ $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ $-\text{C}_{2-6}$ アルケニルアミノ基、モノ $-\text{C}_2$ アルキニルアミノ基、モノ $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルアミノ基、モノ $-\text{C}_{6-10}$ アリールアミノ基、モノ $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ $-\text{C}_{6-10}$ アリール $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ~5~10員ヘテロ環 $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアミ

ノ基、N—C<sub>2-6</sub>アルケニル—N—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N—C<sub>2-6</sub>アルキニル—N—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N—C<sub>3-8</sub>シクロアルキル—N—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N—C<sub>6-10</sub>アリール—N—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N—C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル—N—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N—C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル—N—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N—5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル—N—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基および式—C(=N—R<sup>a1</sup>)R<sup>a2</sup>で表される基(式中、R<sup>a1</sup>は、水酸基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を意味する;R<sup>a2</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。);

[置換基群a-2]

C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5～10員ヘテロ環式基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-1</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基、5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基、C<sub>6-1</sub>アリールオキシ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルチオ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルチオ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルチオ基、C<sub>6-10</sub>アリールチオ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、モノ—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、モノ—C<sub>2-6</sub>アルケニルアミノ基、モノ—C<sub>2-6</sub>アルキニルアミノ基、モノ—C<sub>3-8</sub>シクロアルキルアミノ基、モノ—C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基、モノ—C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、モノ—C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、モノ—5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N—C<sub>2-6</sub>アルケニル—N—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N—C<sub>2-6</sub>アルキニル—N—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N—C<sub>3-8</sub>シクロアルキル—N—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N—C<sub>6-10</sub>アリール—N—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N—C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル—N—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N—C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル—N—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基およびN—5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル—N—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基;

ただし、置換基群a-2に記載の各基は、以下の置換基群bから選ばれる置換基を1

ないし3個有する；

[置換基群b]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基、5～10員ヘテロ環オキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、アミノ基を1個有していてもよいモノ- $C_{6-10}$ アリールアミノ基、アミノ基を1個有していてもよいN- $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-6}$ アルキル-N- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基および $C_{1-6}$ アルキル基

[2]  $A^1$ が、3-ピリジル基(ただし、 $A^1$ は、以下の置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)である請求項1記載の抗マラリア剤。

[置換基群c-1]

ハロゲン原子、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロ環式基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-6}$ アルキル基、5～10員ヘテロ環- $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-6}$ アルコキシ基、5～10員ヘテロ環- $C_{1-6}$ アルコキシ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、モノ- $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$ アリールアミノ基、モノ- $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ-5～10員ヘテロ環- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基および式-C(=N-OH) $R^{a2}$ で表される基(式中、 $R^{a2}$ は、前記定義と同意義を意味する。)；

[置換基群c-2]

$C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロ環式基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$

$\text{C}_0$  アリール $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、5~10員ヘテロ環 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニルオキシ基、 $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、 $\text{C}_{6-10}$  アリール $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、5~10員ヘテロ環 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、モノ $-\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ $-\text{C}_{2-6}$  アルケニルアミノ基、モノ $-\text{C}_{2-6}$  アルキニルアミノ基、モノ $-\text{C}_{3-8}$  シクロアルキルアミノ基、モノ $-\text{C}_{6-10}$  アリールアミノ基、モノ $-\text{C}_3$  シクロアルキル $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ $-\text{C}_{6-10}$  アリール $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ基およびモノ~5~10員ヘテロ環 $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ基；

ただし、置換基群c-2に記載の各基は、以下の置換基群dから選ばれる置換基を1ないし3個有する；

#### [置換基群d]

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、モノ $-\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ $-\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ基、アミノ基を1個有してもよいモノ $-\text{C}_{6-10}$  アリールアミノ基およびアミノ基を1個有してもよい $\text{N}-\text{C}_{6-10}$  アリール $\text{C}_{1-6}$  アルキル $- \text{N}-\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ基

[3]  $\text{A}^1$ が、3-ピリジル基(ただし、 $\text{A}^1$ は、以下の置換基群c'-1およびc'-2から選ばれる置換基を1ないし3個有してもよい。)である請求項1記載の抗マラリア剤。

#### [置換基群c'-1]

ハロゲン原子、アミノ基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル基、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニルオキシ基、モノ $-\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ $-\text{C}_{2-6}$  アルケニルアミノ基、モノ $-\text{C}_{2-6}$  アルキニルアミノ基および $\text{C}_{1-6}$  アルキルカルボニル基；

#### [置換基群c'-2]

$\text{C}_{1-6}$  アルキル基、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル基、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニルオキシ基、モノ $-\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ $-\text{C}_{2-6}$  アルケニルアミノ基およびモノ $-\text{C}_{2-6}$  アルキニルアミノ基；

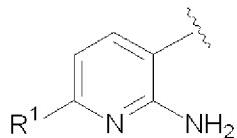
ただし、置換基群c'-2に記載の各基は、以下の置換基群d'から選ばれる置換基を1ないし3個有する；

#### [置換基群d']

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基

[4] A<sup>1</sup>が、式

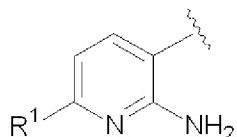
[化2]



(式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、前記置換基群c-1から選ばれる置換基または前記置換基群c-2から選ばれる置換基を意味する。)で表される基である請求項1記載の抗マラリア剤。

[5] A<sup>1</sup>が、式

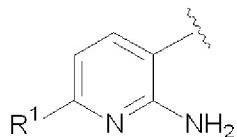
[化3]



(式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、前記置換基群c'-1から選ばれる置換基または前記置換基群c'-2から選ばれる置換基を意味する。)で表される基である請求項1記載の抗マラリア剤。

[6] A<sup>1</sup>が、式

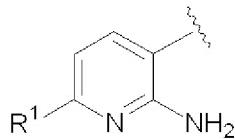
[化4]



(式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基を1個有していてよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基を1個有していてよいモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基またはC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基を意味する。)で表される基である請求項1記載の抗マラリア剤。

[7] A<sup>1</sup>が、式

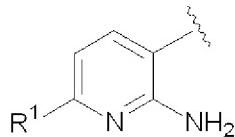
[化5]



(式中、R<sup>1</sup>は、ハロゲン原子を1個有するC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)で表される基である請求項1記載の抗マラリア剤。

[8] A<sup>1</sup>が、式

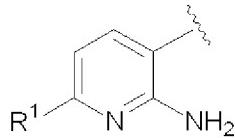
[化6]



(式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、アミノ基、メキシメチル基、エテニル基、エトキシエチルアミノ基またはメチルカルボニル基を意味する。)で表される基である請求項1記載の抗マラリア剤。

[9] A<sup>1</sup>が、式

[化7]



(式中、R<sup>1</sup>は、フルオロエチル基を意味する。)で表される基である請求項1記載の抗マラリア剤。

[10] A<sup>1</sup>が、6-キノリル基(ただし、A<sup>1</sup>は、以下の置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)である請求項1記載の抗マラリア剤。

[置換基群c-1]

ハロゲン原子、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5~10員ヘテロ環式基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基、5~10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、5~10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、モノ-C<sub>2-6</sub>アルケニルアミノ基

、モノ- $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、モノ- $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$ アリールアミノ基、モノ- $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ-5~10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基および式-C(=N-OH)R<sup>a2</sup>で表される基(式中、R<sup>a2</sup>は、前記定義と同意義を意味する。);

[置換基群c-2]

$C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5~10員ヘテロ環式基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、5~10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルコキシ基、5~10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルコキシ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、モノ- $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$ アリールアミノ基、モノ- $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基およびモノ-5~10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基;

ただし、置換基群c-2に記載の各基は、以下の置換基群dから選ばれる置換基を1ないし3個有する;

[置換基群d]

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、アミノ基を1個有してもよいモノ- $C_{6-10}$ アリールアミノ基およびアミノ基を1個有してもよいN- $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル-N- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基

[11] A<sup>1</sup>が、6-キノリル基(ただし、A<sup>1</sup>は、以下の置換基群c'-1およびc'-2から選ばれる置換基を1ないし3個有してもよい。)である請求項1記載の抗マラリア剤。

[置換基群c'-1]

ハロゲン原子、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基お

およびC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基;

[置換基群c'-2]

C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、モノ-C<sub>2-6</sub>アルケニルアミノ基およびモノ-C<sub>2-6</sub>アルキニルアミノ基;

ただし、置換基群c'-2に記載の各基は、以下の置換基群d'から選ばれる置換基を1ないし3個有する；

[置換基群d']

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基

[12] A<sup>1</sup>が、6-キノリル基である請求項1記載の抗マラリア剤。

[13] Eが、フリル基、チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、以下の置換基群e-1およびe-2から選ばれる置換基を1または2個有する。)である請求項1～12いずれか1項記載の抗マラリア剤。

[置換基群e-1]

ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキリデンC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基、5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>6-10</sub>アリールチオ基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、モノ-C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基、モノ-C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>6-10</sub>アリール-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基およびN-C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基；

[置換基群e-2]

C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基、5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキ

シ基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{6-10}$ アリー  
ル $C_{1-6}$ アルコキシ基、5~10員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{6-10}$ アリールチオ基、  
 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキルチオ基、モノ- $C_{6-10}$ アリールアミノ基、モノ- $C_{6-10}$ アリ  
ール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $N-C_{6-10}$ アリール-N- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基および $N$   
- $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル-N- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基；

ただし、置換基群e-2に記載の各基は、以下の置換基群fから選ばれる置換基を1  
ないし3個有する；

[置換基群f]

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ア  
ルコキシ基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基、5~10員ヘテロ環オキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルカ  
ルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、モノ- $C_{6-10}$ ア  
リールアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基およびおよび $C_{1-6}$ ア  
ルキル基

[14] Eが、フリル基、チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、以下の置換基群g-1  
およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。)である請求項1~12いずれか1項記  
載の抗マラリア剤。

[置換基群g-1]

$C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、フェニル $C_{1-6}$ アルキル基、フリル $C_{1-6}$ アルキル  
基、チエニル $C_{1-6}$ アルキル基、ベンゾフリル $C_{1-6}$ アルキル基、ベンゾチエニル $C_{1-6}$   
アルキル基、フェノキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルコキシ基、フェニル $C_{1-6}$ ア  
ルコキシ基、フリル $C_{1-6}$ アルコキシ基、チエニル $C_{1-6}$ アルコキシ基およびピリジル $C_1$   
 $-_6$ アルコキシ基；

[置換基群g-2]

$C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、フェニル $C_{1-6}$ アルキル基、フリル $C_{1-6}$ アルキル  
基、チエニル $C_{1-6}$ アルキル基、ベンゾフリル $C_{1-6}$ アルキル基、ベンゾチエニル $C_{1-6}$   
アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、フェノキシ基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルコキシ  
基、フェニル $C_{1-6}$ アルコキシ基、フリル $C_{1-6}$ アルコキシ基、チエニル $C_{1-6}$ アルコキシ  
基およびピリジル $C_{1-6}$ アルコキシ基；

ただし、置換基群g-2に記載の各基は、以下の置換基群hから選ばれる置換基を1ないし3個有する；

[置換基群h]

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基およびC<sub>1-6</sub>アルキル基

- [15] Eが、フリル基、チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を1個有する。)である請求項1～12いずれか1項記載の抗マラリア剤。
- [16] Eが、2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、前記置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。)である請求項1～12いずれか1項記載の抗マラリア剤。
- [17] Eが、2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、ハロゲン原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を1個有していてもよいフェニルC<sub>1-6</sub>アルキル基またはハロゲン原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)である請求項1～12いずれか1項記載の抗マラリア剤。
- [18] Eが、2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を1個有する。)である請求項1～12いずれか1項記載の抗マラリア剤。
- [19] Eが、2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、フッ素原子、塩素原子もしくはメチル基を1個有していてもよいベンジル基またはフッ素原子、塩素原子もしくはメチル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)である請求項1～12いずれか1項記載の抗マラリア剤。
- [20] Eが、2-フリル基、2-チエニル基またはフェニル基(ただし、Eは、n-ブトキシメチル基またはn-ブトキシ基を1個有する。)である請求項1～12いずれか1項記載の抗マラリア剤。
- [21] Eが、2-フリル基または2-チエニル基(ただし、Eは、ハロゲン原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を1個有していてもよいフェニルC<sub>1-6</sub>アルキル基またはハロゲン原子もしくはC<sub>1-6</sub>アルキル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)である請求項1～12いずれか1項記載の抗マラリア剤。

- [22] Eが、2-フリル基または2-チエニル基(ただし、Eは、フッ素原子、塩素原子もしくはメチル基を1個有していてもよいベンジル基またはフッ素原子、塩素原子もしくはメチル基を1個有していてもよいフェノキシ基を1個有する。)である請求項1～12いずれか1項記載の抗マラリア剤。
- [23] Eが、フェニル基(ただし、Eは、n-ブトキシメチル基またはn-ブトキシ基を1個有する。)である請求項1～12いずれか1項記載の抗マラリア剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/014505

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/465, 31/47, 31/4709, A61P33/06//C07D213/82, 405/12,  
409/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/465, 31/47, 31/4709, C07D213/81-88, 405/12-14,  
409/12-14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/MEDLINE/WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-522834 A (Kirin-Amgen, Inc.), 20 November, 2001 (20.11.01), & WO 99/24404 A1 & US 6022884 A & EP 1028945 A1	1-9, 13-23

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
02 September, 2005 (02.09.05)

Date of mailing of the international search report  
20 September, 2005 (20.09.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/465, 31/47, 31/4709, A61P33/06 // C07D213/82, 405/12, 409/12

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/465, 31/47, 31/4709, C07D213/81-88, 405/12-14, 409/12-14

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

## 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS/MEDLINE/WPIDS(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2001-522834 A (アムジエン・インコーポレーテッド) 2001.11.20 & WO 99/24404 A1 & US 6022884 A & EP 1028945 A1	1-9、13-23

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 02.09.2005	国際調査報告の発送日 20.9.2005
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 大宅 郁治 電話番号 03-3581-1101 内線 3451 4C 8829